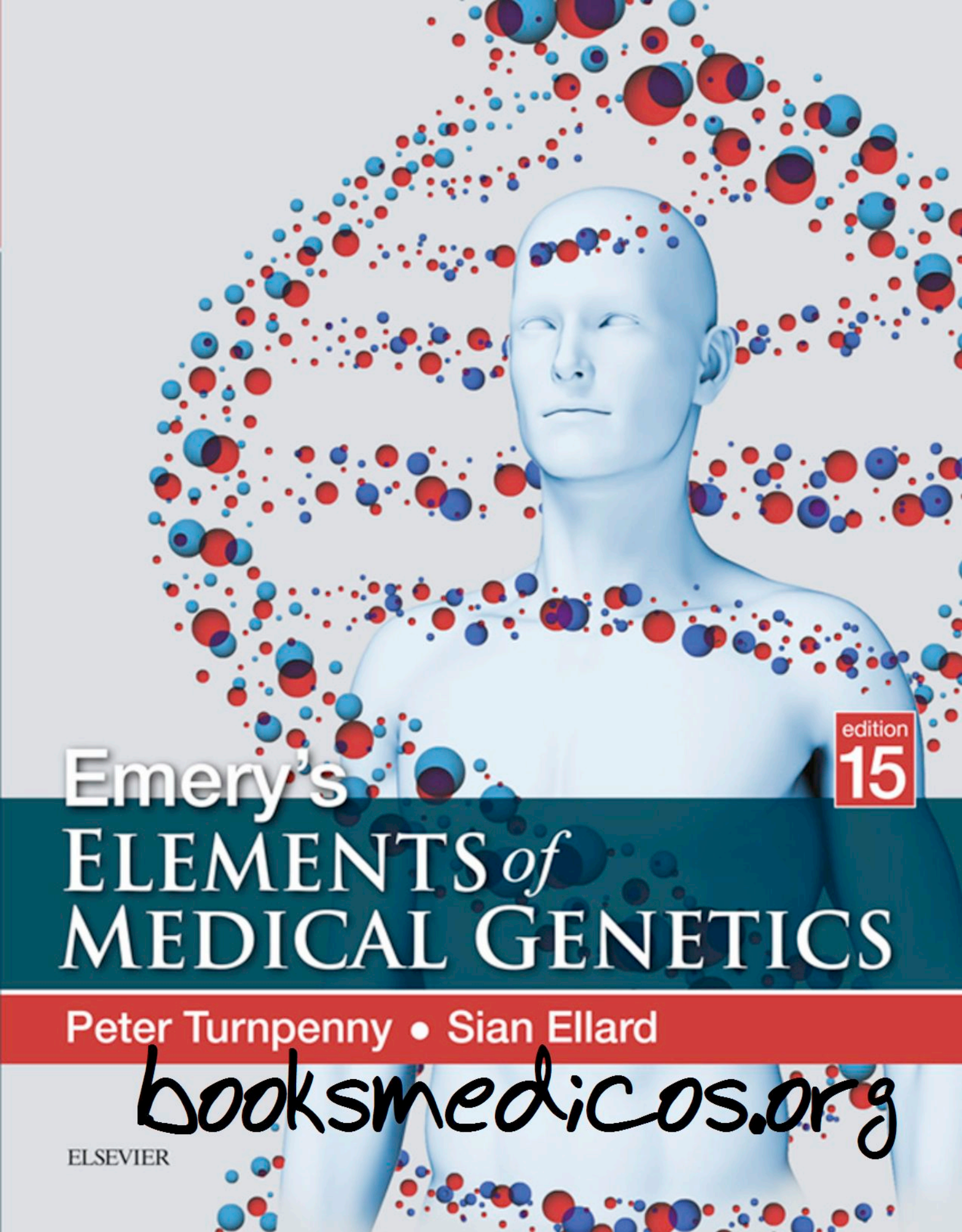
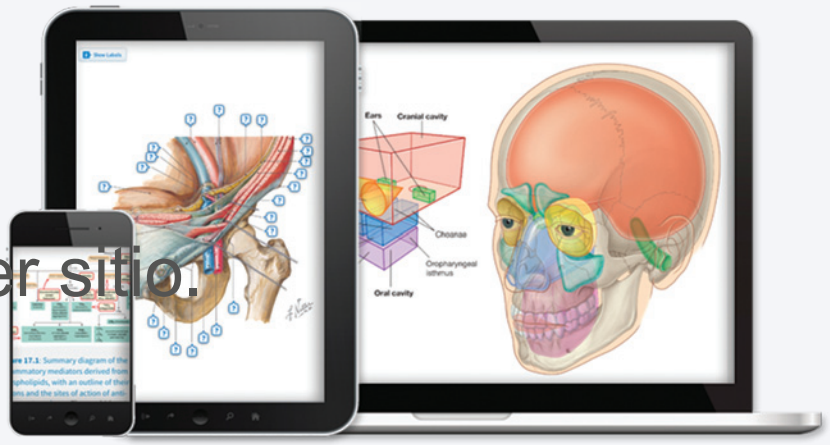

edition
15
Emery's
ELEMENTS of
MEDICAL GENETICS
Peter Turnpenny • Sian Ellard
booksmedicos.org
ELSEVIER

Student CONSULT Built with inkling | E books

Cualquier pantalla. En cualquier momento. En cualquier sitio.



Activar la versión de libro electrónico

de este título, sin costo adicional.

Consultar a los estudiantes libros electrónicos que dan el poder para buscar y encontrar contenido, ver imágenes mejoradas, compartir notas y pone de relieve tanto en línea como fuera de línea.

Desbloquear el libro electrónico hoy en día.

1. Visitar **studentconsult.inkling.com/redeem**
2. Rascar su código
3. Código de tipo en la caja “Introducir código”
4. Haga clic en “Canjear”
5. Inicia la sesión o Regístrate
6. Ir a “Mi biblioteca” Es así de fácil!

Escanear el código QR para canjear su libro electrónico a través de su dispositivo móvil:

Coloque la cáscara de la etiqueta engomada Aquí

Para obtener asistencia técnica:
correo electrónico studentconsult.help@elsevier.com llamada 1-800-401-9962 (dentro de los EE.UU.) llame al + 1-314-447-8200 (fuera de los EE.UU.)

ELSEVIER

El uso de la actual edición de la versión electrónica de este libro (libro electrónico) está sujeto a los términos de la licencia no transferible y limitada concedida en studentconsult.inkling.com. El acceso al libro electrónico se limita a la primera persona que rescata el PIN, que se encuentra en la cubierta interior de este libro, en studentconsult.inkling.com y no puede ser transferido a otra parte de la reventa, préstamo, o por otros medios.

2015v1.0

Emery

ELEMENTOS DE genética médica

Esta página se ha dejado intencionadamente en blanco

Emery

Elementos de Genética Médica

edición 15

Peter D. Turnpenny BSc MB CHB FRCP FRCPCH FRCPath FHEA

Consultor genetista clínico,
Royal Devon y Exeter NHS Foundation Trust,
y
Profesor Clínico Honorario de la Universidad de la
Escuela de Medicina de Exeter

Sian Ellard BSc PhD FRCPath

Médico del centro experto Genetista Molecular, Royal Devon y
Exeter NHS Foundation Trust,
y
Profesor de Genética Molecular y Medicina Genómica de la Universidad de la
Escuela de Medicina de Exeter

Para la visita adicional de contenido en línea

StudentConsult.com

ELSEVIER

ELSEVIER

© 2017, 2012, 2007, 2005, 2001, 1998, 1995, 1992, 1988, 1983, 1979, 1975, 1974, 1971, 1968, Elsevier Limited. Todos los derechos reservados.

El derecho de Peter D. Turnpenny y Sian Ellard a ser identificado como autores de este trabajo ha sido afirmado por ellos de acuerdo con los Derechos de Autor, Diseños y Patentes Ley 1988.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación, o cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información, sin el permiso por escrito del editor. Los detalles sobre cómo solicitar el permiso, más información sobre las políticas de permisos del editor y nuestros acuerdos con organizaciones como el Copyright Clearance Center y la Agencia de licencias de derechos de autor, se pueden encontrar en nuestra página web:

www.elsevier.com/permissions .

Este libro y las contribuciones individuales contenidos en él están protegidos por derechos de autor por el editor (que no sea como puede observarse en el presente documento).

avisos

El conocimiento y las mejores prácticas en este campo están cambiando constantemente. A medida que la investigación básica y amplían nuestra comprensión, los cambios en los métodos de investigación, prácticas profesionales, o el tratamiento médico puede ser necesario.

Profesionales e investigadores siempre deben confiar en su propia experiencia y conocimiento en la evaluación y el uso de cualquier información, métodos, compuestos, o experimentos descritos en este documento. En el uso de dicha información o métodos que deben ser conscientes de su propia seguridad y la de los demás, incluidos los partidos para los que tienen la responsabilidad profesional.

Con respecto a cualquiera de los productos de drogas o farmacéuticas identificados, se aconseja a los lectores para comprobar la información más actual siempre que (i) sobre los procedimientos destacados o (ii) por el fabricante de cada producto a administrar, para verificar la dosis recomendada, el método y duración de la administración, y contraindicaciones. Es la responsabilidad de los médicos, basándose en su propia experiencia y conocimiento de sus pacientes, para hacer diagnósticos, para determinar las dosis y el tratamiento para cada paciente individual, y tomar todas las precauciones de seguridad apropiadas.

Con todo el peso de la ley, ni los editores ni los autores, colaboradores, o editores, asumen ninguna responsabilidad por cualquier lesión y / o daños a personas o bienes como una cuestión de responsabilidad por productos, negligencia o de otra, o de cualquier uso o funcionamiento de cualquier método, productos, instrucciones o ideas contenidas en el presente documento material.

ISBN: 978-0-7020-6685-6

Estratega de contenido: Pauline Graham
Contenido especialista en desarrollo: Alexandra Mortimer Director del Proyecto: Diseño Anne Collett: Cristiano Bilbow

Director de la ilustración: Karen Giacomucci
Ilustrador: Robert Britton
Gerente de Marketing: Melissa de Darling

Impreso en China

El último dígito es el número de impresión: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

ELSEVIER Book Aid International Working together to grow libraries in developing countries
www.elsevier.com • www.bookaid.org

Contenido

viii Prefacio

Agradecimientos ix

Dedicación x

1 La historia y el impacto de la genética
En medicina 1

Gregor Mendel y las leyes de la herencia 1 de ADN como la base de Inheritance 3 La mosca de la fruta 4

Los orígenes de Genética Médica 4 El impacto de las enfermedades genéticas 6 últimos acontecimientos importantes 6
El Societal impacto de los avances en Genética 8

SECCIÓN A
LA BASE CIENTÍFICA de la genética humana

2 la base celular y Molecular
La herencia de 9 The

Cell 9
ADN: El hereditaria material 9 estructura del cromosoma 10 Tipos de ADN Secuencia 11 Transcripción 14 Traducción 15 El código genético 16

Regulación de la expresión génica 16 dirigida por ARN de síntesis de ADN 17 Mutaciones 17

Las mutaciones y Mutagénesis 21

3 Los cromosomas y la división celular 24

Humanos Cromosomas Métodos 24 de análisis de los cromosomas 26 citogenética molecular 27 Cromosoma División de Nomenclatura 28 Cell 29 gametogénesis 32

Anomalías Cromosómicas 33

4 Búsqueda de la causa de enfermedades monogénicas
Mediante la identificación de genes de enfermedades Identificación 42 Posición-independiente de genes de enfermedades humanas 42 Clonación posicional 43

El Proyecto Genoma Humano 44 La identificación de la etiología genética de enfermedades monogénicas por Next-Generation Sequencing 47

5 Técnicas de Laboratorio de Diagnóstico de enfermedades monogénicas 50 PCR (Polymerase Chain Reaction) 50 Aplicación de ADN polimorfismos de secuencia 50 Técnicas de hibridación de ácido nucleico 52 de detección de Métodos 54 Secuenciación basados Mutación 57 de dosificación de análisis 60 hacia Secuenciación del Genoma como una prueba de diagnóstico clínico 64

6 patrones de herencia 66

Estudios de la Familia 66 herencia mendeliana 66 Alelos múltiples y rasgos complejos 75 Anticipación 75 mosaicismo 76 Uniparental Disomía 77 genómico de impresión de datos 77 Mitochondrial Inheritance 80

7 Población y Matemáticas Genética 83

Las frecuencias de alelos en poblaciones genética Polimorfismo 83 88 88 El análisis de segregación de ligamiento genético 89 médicos e Intervención Societal 92 Conclusión 93

Cálculo 8 Riesgo 94

Teoría de la Probabilidad 94 herencia autosómica dominante 95 Herencia autosómica recesiva 97 recesivo ligado al sexo Inheritance 98 El Uso de Linked Teorema marcadores 99 de Bayes y Prenatal Screening 99 Empiric Riesgos 100

9 Genética del Desarrollo 102

Fertilización y la gastrulación 102 Desarrollo Gene Families 103 El faríngea de los arcos 114 El papel de los cilios en desarrollo Anomalías 115

La extremidad como un modelo de desarrollo 115 genes del desarrollo y el cáncer de efectos de posición 119 y 121 genes del desarrollo hidatidiforme Moles 121 Epigenética y Desarrollo 121 Determinación del Sexo y trastornos del desarrollo sexual Hermanamiento 123 127

SECCIÓN B
Genetics in Medicine y la medicina genómica

10 Enfermedad Común, y poligénica Genética multifactoriales 130

Tipos y mecanismos de la susceptibilidad genética a 130 Enfoques Demostrando susceptibilidad genética a enfermedades comunes 131 poligénica herencia y la normal

Distribución 132

La herencia del multifactorial-Responsabilidad / Umbral Modelo 133

Los genes que causan la identificación de trastornos multifactoriales 134

Modelos de la enfermedad para multifactorial Inheritance 137

11 La detección de enfermedad genética 144

La detección aquellos con alto riesgo 144 Prueba de Portador de autosómica recesiva y Trastornos X-Linked 144

El diagnóstico presintomático de autosómica dominante Trastornos 145

Consideraciones éticas en la detección de portadora y predictivo de pruebas de cribado 147 147 Población

Criterios para un programa de cribado prenatal 148 y 149 de detección postnatal Población Carrier cribado genéticos Registros 151 152

12 La hemoglobina y la hemoglobinopatías 154 Estructura de la Hb 154

Expresión del desarrollo de hemoglobina 154 globina estructura de la cadena 155 Síntesis y Control de la Expresión de hemoglobina 156

Trastornos de la hemoglobina 156

Variación clínica de la Hemoglobinopatías 161 prenatal y neonatal Hemoglobinopatía Screening 162

13 Inmunogenética 164

La inmunidad innata 164 164 Inmunidad

Inmunidad adquirida 166 inmunodeficiencias hereditarias específicas 171 174 Los grupos sanguíneos

14 La genética del cáncer y el cáncer ... Genética 177

La diferenciación entre factores genéticos y ambientales en Cáncer Oncogenes 177 179 182 genes supresores de tumores y el cáncer La epigenética 185 Genética de cánceres comunes 186 Perfiles de ADN tumoral y mutación Firmas 188 Consejo Genético en Cáncer Familiar 193

15 La farmacogenética, la medicina personalizada y el tratamiento de enfermedad genética 200

Farmacogenética 200 Drug Metabolism 200 variaciones genéticas reveladas por los efectos de fármacos 201 personalizada Medicina 202 Tratamiento de la enfermedad genética 204 aplicaciones terapéuticas de tecnología del ADN recombinante 206 Gene Therapy 207 RNA Modificación 210 génica dirigida la terapia de corrección 210 Stem Cell 210

SECCIÓN C
Genética clínica, el asesoramiento y la ética

16 Anomalías Congénitas, dismórficos Síndromes y problemas de aprendizaje 215 Incidencia 215

Definición y clasificación de defectos congénitos 216 causas genéticas de las malformaciones 219 Agentes Medioambientales (Teratógenos) 225 Malformaciones de causa desconocida 228 Orientación 229 229 Problemas de Aprendizaje

17 Trastornos de los Cromosomas 236

La incidencia de anomalías de cromosomas 236 Trastornos del cromosoma 'clásico' de eliminación Síndromes 243 Microarray CGH-245 Trastornos de los Cromosomas y de comportamiento fenotipos 250 cromosómica rotura Síndromes 250 Indicaciones de cromosómica / Análisis de microarrays de CGH-253 al 239 cromosomas sexuales

18 errores innatos del metabolismo 255

Trastornos de Aminoácidos y Péptidos Metabolism 255 Trastornos del metabolismo de los carbohidratos 260 Trastornos del metabolismo de esteroides 261 Trastornos del metabolismo de lípidos y lipoproteínas 262

Trastornos de almacenamiento lisosomal 263
Trastornos en el metabolismo de las purinas, pirimidinas, y los nucleótidos 265
Trastornos de la porfirina y hemo metabolismo 266 Trastornos en el metabolismo de oligoelementos y metales 266 Trastornos peroxisomales 268

Trastornos de los ácidos grasos y el metabolismo del cuerpo cetona 269
Trastornos del metabolismo energético 269 de diagnóstico prenatal de los errores innatos del metabolismo 271

19 Trastornos Mainstream monogénicas 273
Trastornos Neurológicos 273 Las Ataxias Hereditarias 274 heredados Neuropatías Periféricas 275 enfermedad de la neurona motora (ENM) 278 Trastornos Neurocutaneous 278 Distrofias musculares 281 trastornos respiratorios 286

Condiciones cardiacas hereditarias (CCI) 289 trastornos del tejido conectivo 291 Trastornos renales 296 trastornos de la sangre 298

20 Las pruebas prenatales y Genética reproductiva 303 técnicas utilizadas en Diagnóstico Prenatal 303 Prenatal 306

Las indicaciones de problemas especiales Prenatal 309 en Diagnóstico Prenatal 311 Interrupción del Embarazo 312 313 Diagnóstico Genético Preimplantacional Concepción Asistida e implicaciones para la enfermedad genética 313
No invasiva Revisión Prenatal (NIPT) 314 315 Tratamiento Prenatal

21 asesoramiento genético 317
Definición 317 317 para establecer el diagnóstico cálculo y la presentación del Riesgo 318 319 discutir las opciones de comunicación y apoyo 319 con el asesoramiento genético-Directiva o no la Directiva? 319 Resultados de Consejo Genético 319 Problemas especiales en Genética

el asesoramiento 320

22 Aspectos éticos y legales en Genética Médica 323 Principios generales 323 Dilemas éticos en la Genética Clínica 325 dilemas éticos y el Interés Público 327 Conclusión 330

Glosario 332

Apéndice: Los sitios web y bases de datos clínicos 349

Preguntas de selección múltiple 351

Preguntas basado en casos 360

Respuestas de selección múltiple 365

Las respuestas basado en casos 375

Índice 382

Prefacio

"La lectura hace salir un hombre completo; la conferencia un hombre listo; y escribiendo un hombre exacta ".

Francis Bacon (1561-1626)

Es más de cinco años desde la última vez que actualizamos *Elementos de Emery* y la tarea de producir una nueva edición ha parecido más grande y más difícil que nunca. Para la última edición mencionamos la tecnología de entrada de *siguiente secuenciación generación* y el impacto que estaba empezando a tener en resolver acertijos de diagnóstico de larga data, especialmente en un entorno de investigación. Ya, sólo unos pocos años más tarde, debemos tanto a los científicos y bioinformáticos que hacen que la tecnología trabaje para los pacientes y las familias afectadas por la enfermedad genética. el descubrimiento de genes para la enfermedad rara ha aumentado exponencialmente, como resultado, y ahora solicitar rutinariamente pruebas 'Panel' para diferentes fenotipos, ya sea para las condiciones de la vía RAS-MAPK o heredado ojo enfermedad-nada de 20 a 200 genes. Así, la próxima generación de secuenciación ahora es en gran medida una herramienta clínica y de servicio, así, produciendo una mayor tasa de diagnósticos, y, a menudo a un precio que no es mucho más que el costo de la prueba de un gen en el pasado.

Toda exoma o secuenciación del genoma completo ha dado a luz a un enorme campo de debate ético dentro y fuera de las profesiones relativas a 'qué hacer' con *secundario* o *hallazgos incidentales* que tienen implicaciones para la salud. Europa y América del Norte no siempre se alinean en sus puntos de vista y la práctica en estas áreas difíciles, por lo que los problemas continuarán siendo discutido y controvertido en longitud.

Para estos desarrollos se pueden agregar las aplicaciones que se desarrollan rápidamente de pruebas no invasivas prenatal y detección, así como la transferencia nuclear de células con la donación mitocondrial para el tratamiento de algunas familias devastadas por la enfermedad mitocondrial. Los avances en el uso de las tecnologías genéticas para la reproducción asistida siempre provocan debate y controversia con vistas arraigadas, polarizadas con frecuencia enfrentan entre sí en los medios de comunicación. Al momento de escribir esto, el avance más reciente en función de esta manera es el uso de *edición de gen,* o *CRISPR,*

la tecnología en el tratamiento de la enfermedad genética. Junto con otros enfoques novedosos, hay más expectativas que nunca que las familias afectadas por la enfermedad genética a su debido curso beneficio de las estrategias de tratamiento aplicado con criterio.

Hemos hecho algunos cambios importantes en esta edición en nuestros esfuerzos para ponerle al día. Hemos reordenado los capítulos a un formato que creemos que es más lógico y apropiado, referido reiteradamente a la utilización de las nuevas tecnologías, y ha añadido mucho material clínico nuevo a ampliar su atractivo como texto básico. Al igual que antes, esperamos que esto sea de utilidad para los estudiantes universitarios y postgraduados por igual, y ayudan a nadar en vez de hundirse al abordar los misterios de la genética médica.

Peter Turnpenny y Sian Ellard
Exeter, Reino Unido

Expresiones de gratitud

Como siempre, nos sentimos privilegiados de estar trabajando en un área de la ciencia y el servicio de salud que sigue siendo emocionante y cautivador como las tecnologías y el conocimiento se mueve hacia delante de manera inexorable. Trabajamos dentro de los equipos y redes de colegas con mucho talento que se inspiran de manera similar y, a pesar de que desconocen, contribuyen a este volumen a través de sus conocimientos, compañía profesional y aliento. Para esta edición, sobre todo gracias al Dr Anna Murray (Universidad de Escuela de Medicina de Exeter) que ayudó con la fusión de capítulos en la nueva 'enfermedad común, poligénica y multifactorial Genetics. Esta edición incluye un gran número de nuevas imágenes clínicas, por lo que una vez más debemos agradecer a nuestros pacientes que han sido tan dispuestos a compartir a sí mismos de esta manera. Estamos muy agradecidos a Elsevier, especialmente Alexandra Mortimer, por su orientación y paciencia, especialmente en lo que varios plazos iban y venían!

Dedicación

Para Alan Emery, un amigo, mentor y fuente constante de inspiración y aliento.



Alan EH Emery (c. 1983), profesor emérito de ics Genet- Humanos y Miembro Honorario de la Universidad de Edimburgo, el primero que estableció la *Elementos de Genética Médica* en 1968.

"El libro fue concebido y publicado por la Universidad de California Press en 1968 como la primera *La herencia, Enfermedad y Hombre: Genética en Medicina.* Sin embargo, cuando fue nombrado Profesor de Genética Humana en Edimburgo en 1968 decidí que preferiría el libro que será publicado por Churchill Livingstone, bajo el título *Elementos de Genética Médica,* e hizo más accesible a los estudiantes del Reino Unido con una edición en rústica más barato. Todo esto se logra y ha conservado este formato desde entonces. La corriente 15◦ edición ilustra muy claramente cómo el sujeto se ha avanzado mucho en los años intermedios ".

Alan Emery

Capítulo 1

La historia y el impacto de la genética En medicina

La presentación de la verdad histórica es al menos tan difícil como la búsqueda de la verdad científica y nuestra visión de los esfuerzos humanos de todas las épocas es muy sesgada a favor de los ganadores-los que han conquistado el militar, político, o, de hecho, campos de batalla científicas. La historia de la genética en relación con la medicina es uno de impresionante descubrimiento de la cual los pacientes y sus familias se han beneficiado enormemente, pero el éxito se mide por el progreso continuo en la traducción de los descubrimientos en el tratamiento y la prevención de la enfermedad, y tenemos el privilegio de ser testigo de estos acontecimientos al comienzo de lo que promete ser una época dramática y emocionante. Pero siempre está inspirando a mirar hacia atrás con asombro a lo que nuestros antepasados lograron con recursos escasos y pura determinación, a veces ayudados por serendipia, con el fin de sentar las bases de esta ciencia dinámica. Un enfoque holístico de la ciencia puede ser comparada con la conducción de un coche: sin sus ojos en la carretera por delante, se bloqueará y no hacen ningún progreso; Sin embargo, también es esencial comprobar la parte trasera y espejos laterales con regularidad.

Es sólo un pequeño truco, pero hay una larga historia relacionada con ella, que tomaría demasiado tiempo para contar.

Gregor Mendel, en la conversación CON CW Eichling

No se nos escapa que el apareamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia del material genético.

Watson & CRICK (ABRIL 1953)

Gregor Mendel y la leyes de la herencia

Inicios tempranos

Los avances en la genética durante el siglo 20 han sido realmente espectacular. En 1900 principios de Mendel estaban en espera de redescubrimiento, los cromosomas eran apenas visibles, y no existía la ciencia de la genética molecular. Mientras escribimos esto en 2016, la secuencia publicada de todo el genoma humano (2004) ya se siente como un pedazo de historia, los cromosomas se pueden analizar rápidamente a un extraordinario nivel de sofisticación mediante técnicas de micro matriz, y la secuenciación de próxima generación es la transformada gen ing descubrimiento y pruebas genéticas en un entorno clínico. El número de fenotipos con una base molecular conocido es casi 5500 y el número de genes con un fenotipo causando ción muta es casi 3.400.

La genética es relevante e importante para casi todas las disciplinas médicas. Los recientes descubrimientos no afectan sólo en enfermedades genéticas raras y síndromes sino también en muchos de los trastornos comunes de la vida adulta que puedan estar predispuestos por la variación genética, como la enfermedad cardiovascular, enfermedad psiquiátrica, y el cáncer, por no hablar de las influencias sobre la obesidad, ath Letic rendimiento, capacidad musical, la longevidad, y una serie de variaciones fisiológicas y tolerancias. Claramente, una base fundamental en la genética debe ser parte de cualquier plan de estudios de grado médico.

Comenzamos con una visión general de algunos de los hitos más notables en la historia de la genética y la medicina genética, seguimos revisando el impacto global de los factores genéticos en la causa de la enfermedad. Por último, mencionar algunos nuevos desarrollos de gran importancia.

No se sabe con precisión cuándo *Homo sapiens* aparecieron por primera vez en este planeta, pero las estimaciones actuales, basados en el hallazgo de huesos humanos fosilizados en Etiopía, sugieren hombre vagaba el este de África hace aproximadamente 200.000 años. Es razonable suponer que nuestros primeros ancestros eran tan curiosos como nosotros mismos sobre cuestiones de herencia y, al igual que hoy en día, que habrían experimentado el nacimiento de bebés con todo tipo de defectos físicos. Grabados en Caldea en Babilonia (Irak modernday) que datan de al menos 6000 años muestran las genealogías que documenten la transmisión de ciertas características de la crin del caballo. Sin embargo, todos los intentos tempranos para desentrañar los misterios del ICS genet se han visto gravemente obstaculizada por la falta total de conocimiento y comprensión de los procesos básicos como con cepción y la reproducción.

filósofos griegos tempranos y médicos como Aristóteles e Hipócrates concluyeron, no sin un poco perjuicio, que las características humanas importantes se determinaron por el semen, el uso de sangre menstrual como un medio de cultivo y el útero como una incubadora. Semen se pensaba que era producido por todo el cuerpo; por lo tanto padres calvo engendraría hijos calvo. Estas ideas se mantuvo hasta el siglo 17, cuando los científicos holandeses como Leeuwenhoek y de Graaf reconocieron la existencia de esperma y óvulos, lo que explica por qué la hembra también podía transmitir características a su descendencia.

La revolución científica florecimiento de los siglos 18 y 19 vio un renacimiento del interés en la herencia de los científicos y médicos, entre los que destacan dos nombres. Pierre de Maupertuis, un naturalista francés, estudió los rasgos hereditarios, tales como dígitos adicionales (polidactilia) y falta de pigmentación (nismo albi), y mostró a partir de estudios de pedigrí que estos dos condi ciones fueron heredados de diferentes maneras. Joseph Adams (1756-1818), un médico británico, también reconoció que existían diferentes mecanismos de la herencia y publicado *Un Tratado sobre la supuesta hereditaria Propiedades de Enfermedades,* el cual fue concebido como una base para el asesoramiento genético. También digno de mención es el médico Inglés Edward Meryon (1809-1880), quien en 1851 fue el primero en proporcionar un estudio clínico patológica sistemática de tres niños con el trastorno muscular



FIGURA 1.1 Gregor Mendel. (*Reproducido con permiso de BMJ Books).*

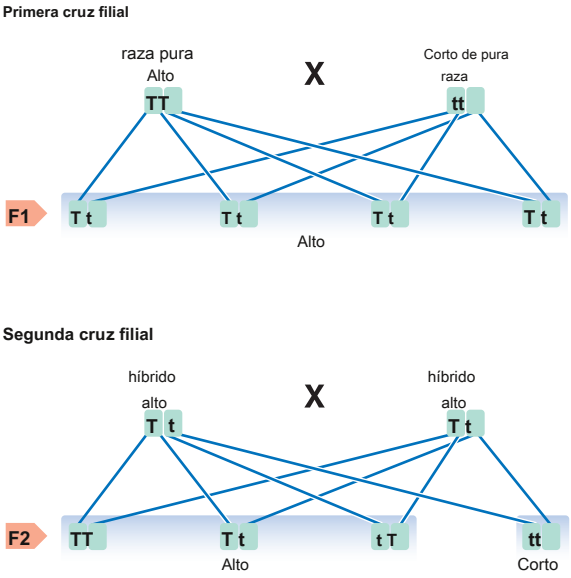


Figura 1.2 Un ejemplo de uno de los experimentos de cría de Mendel y cómo interpretar correctamente los resultados.

más tarde epónimamente atribuido al francés, Guillaume Duchenne (1806-1875), que describe una serie más grande en 1868.

La era científica moderna realmente comienza con el trabajo del monje austríaco Gregor Mendel (1822-1884; Figura 1.1) Quien, en 1865, presentó los resultados de sus experimentos de reproducción de guisantes a la Sociedad de Historia Natural de Brünn en Bohemia (hoy Brno, en la República Checa). Poco después, las observaciones de Mendel fueron publicadas por dicha asociación en los Transac ciones de la Sociedad, donde permanecieron en gran medida inadvertido hasta 1900, unos 16 años después de su muerte, cuando fue reconocido por primera vez su impor tancia. En esencia, el trabajo de Mendel se puede considerar como el descubrimiento de genes y cómo se itado inher. El termino gene fue acuñado por primera vez en 1909 por un NIST bota danés, Johannsen, y fue derivado del término 'pangen', presentado por De Vries. Este término fue en sí misma un derivado de la palabra 'pangénesis,' acuñado por Darwin en 1868. En recono ción de trabajo fundacional de Mendel, el término mendeliano es ahora parte de vocabulario científico, aplicado tanto a las diferentes charranes pat de herencia y a los trastornos que se encuentran para ser el resultado de defectos en un único gen.

En sus experimentos de reproducción, Mendel estudió caracteres contrastantes en el guisante de jardín, utilizando para cada experimento IES variet que diferían sólo en una característica. Por ejemplo, se observó que cuando las cepas criados para una característica como tallness se cruzaron con plantas criadas para ser corta toda la descendencia en la primera generación filial o F1 eran altos. Si se cruzaron plantas en este F1 ción géneros, esto llevó a ambas plantas altas y cortas en una proporción de 3: 1 (Figura 1.2). Características que se manifiestan en los híbridos F1 se denominan dominante, mientras que los que reapareció en la generación F2 fueron descritos como recesivo. En un nuevo análisis se ha sugerido que los resultados de Mendel eran 'demasiado bueno para ser verdad' en el que las relaciones de segregación que deriva eran sospechosamente cercano al valor de 3: 1 que las leyes de la estadística podrían predecir. Una posible explicación es que puede haber publicado, únicamente, los que mejor estaban de acuerdo con su hipótesis preconcebida singlegene. En cualquier caso, los acontecimientos han demostrado que la interpretación de Mendel de sus resultados era del todo correcto.

la propuesta de Mendel fue que las características de la planta en estudio fueron cada uno controlado por un par de factores, uno de los cuales fue heredado de cada padre. Las plantas de pura raza, con dos genes idénticos, usados en la cruz inicial ahora se denominan **homocigotos.** Las plantas F1 híbridas, cada uno de los cuales tiene un gen para tallness y uno para brevedad, se denominan **heterocigóticos.** Los genes responsables de estas características contrastantes se denominan **alelomorfos,** o **alelos** para abreviar.

Un método alternativo para la determinación genotipos en primavera fuera implica la construcción de lo que se conoce como un cuadrado Punnett (Figura 1.3). Esto se utiliza adicionalmente en Capítulo 7 al considerar cómo los genes se segregan en grandes poblaciones.

Sobre la base de experimentos con plantas de Mendel, se establecieron tres principios fundamentales. Estos son conocidos como las leyes de la uniformidad, la segregación y distribución independiente.

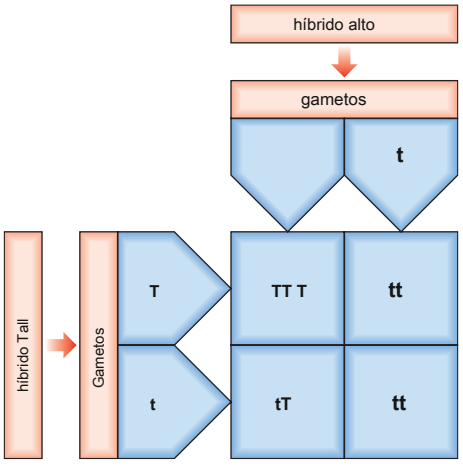


FIGURA 1.3 Un cuadrado Punnett que muestra las diferentes formas en que los genes se pueden segregar y se combinan en la segunda cruz filial de Figura 1.2 . Construcción de un cuadrado Punnett proporciona un método simple para mostrar las posibles combinaciones de gametos en diferentes apareamientos.

La Ley de Uniformidad

los *la ley de la uniformidad* se refiere al hecho de que cuando se cruzan dos cigotos homo con diferentes alelos, toda la progenie en la generación F1 son idénticos y heterocigotos. En otras palabras, las características no se mezclan, como se creía previamente, y pueden reaparecer en generaciones posteriores.

La ley de la segregación

los *Ley de segregacion* se refiere a la observación de que cada persona posee dos genes para una característica particular, sólo uno de los cuales se pueden transmitir en cualquier momento. ciones excep raras a esta regla pueden ocurrir cuando dos genes alelos no se separan debido a la no disyunción cromosómica en la primera división meiótica (pag. 30).

La ley del surtido independiente

los *ley de la distribución independiente* se refiere al hecho de que los miembros de diferentes pares de genes se segregan a la descendencia inde pendientemente uno de otro. En realidad, esto no siempre es cierto, como los genes que están muy juntos en el mismo cromosoma tienden a ser heredados juntos, porque están 'vinculados' (pag. 89). Hay un número de otras maneras por las cuales las leyes de la herencia mendeliana se violaron pero, en general, siguen siendo fundamentales para la comprensión de la ciencia.

La base cromosómica de la herencia

Como el interés en la herencia mendeliana creció, hubo mucha especulación en cuanto a la forma en que ocurrió realmente. En ese momento también se sabe que cada célula contiene un núcleo dentro de la cual hay varias estructuras filiformes conocidos como **cromosomas,** llamado así debido a su afinidad por ciertas manchas (*croma* = color, *soma* = cuerpo). Estos cromosomas se habían observado desde la segunda mitad del siglo 19 después del desarrollo de las técnicas de tinción citológica. mitosis humanos se observaron a partir de finales de 1880, y fue en 1902 que Walter Sutton, un estudiante de medicina de América, y Theodour Boveri, un biólogo alemán, propusieron independientemente de que los cromosomas pueden ser los portadores de la herencia (Figura 1.4). Después, Thomas Morgan transformó teoría cromosómica de Sutton en la teoría del gen, y Alfons Janssens observa la formación de quiasmas entre cromosomas homólogos en la meiosis. Durante los años 1920 y 1930, Cyril Darlington ayudó a aclarar la mecánica de los cromosomas mediante el uso de tulipanes recogidos en las expediciones a Persia. Fue durante la década de 1920 que el plazo **genoma** entrado en el vocabulario científico, siendo la fusión de *Genom (* Alemán para 'gen') y *ome* de 'cromosoma'.

Cuando se realizó la conexión entre la herencia mendeliana y cromosomas principio, se pensó que el número normal de cromosomas en humanos podría ser 48, aunque varios documentos habían llegado con una serie de figuras. Clave para el número 48 era un documento en 1921 a partir de Theophilus Painter, un citólogo estadounidense que había sido un estudiante de Boveri. De hecho, pintor tenía algunas preparaciones mostrando claramente los cromosomas 46, a pesar de que finalmente se estableció en 48. Estas discrepancias se prob hábilmente de la mala calidad del material en ese momento; Incluso en la década de 1950, citologías contaban 48 somes cromomanganitas. No fue hasta 1956 que el número correcto de 46 se estableció por Tjio y Levan, 3 años después de que se ha propuesto la estructura correcta de ADN. En algunos años, se demostró que algunos trastornos en los seres humanos podrían ser causados por la pérdida o ganancia de un cromosoma completo, así como por una anormalidad en un solo gen. Trastornos cromosómicos se discuten extensamente en capítulo 17 . Algunas aberraciones cromosómicas, tales como lugares trans, puede ser hereditaria (pag. 35), Y se dice a veces que la segregación de una forma mendeliana.

ADN como base de la herencia

Mientras que James Watson y Francis Crick están justificadamente atribuye el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, fueron atraídos a trabajar en él sólo por su papel clave como el material genético, según lo establecido en la década de 1940. Anteriormente muchos creían que las características hereditarias fueron transmitidas por las proteínas, hasta que se aprecia que su estructura molecular era demasiado engorroso. Los ácidos nucleicos se DISCOV realidad Ered en 1849. En 1928 Fred Griffith, trabajando en dos cepas de

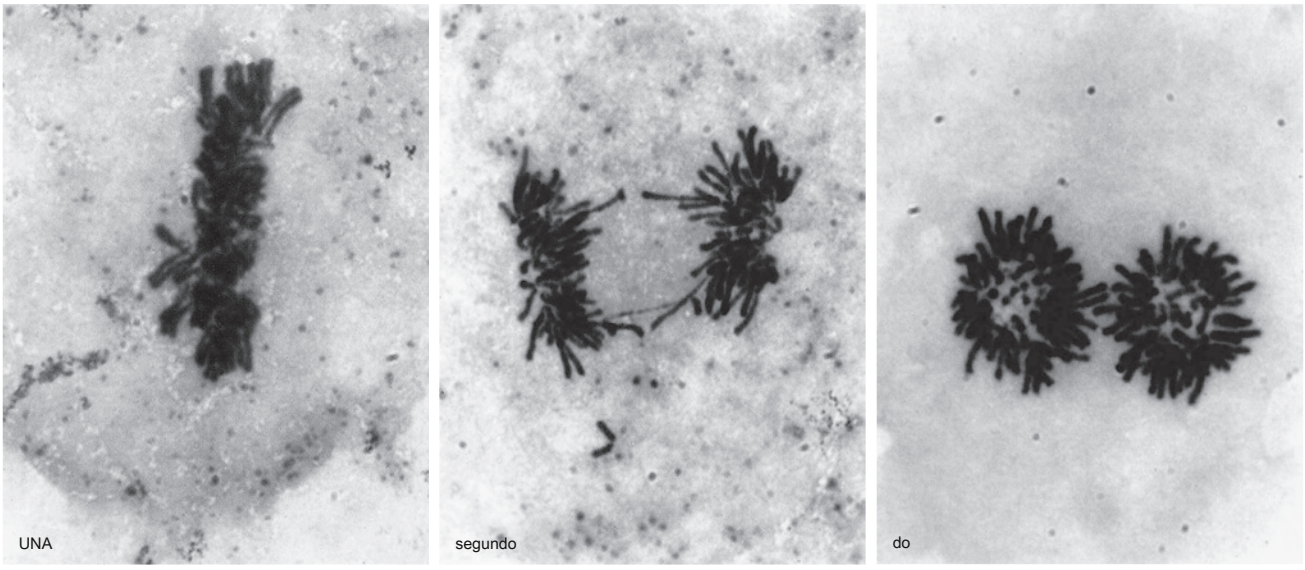


Figura 1.4 Los cromosomas que divide en dos células hijas en diferentes etapas de la división celular. **UNA,** metafase; **SEGUNDO,** anafase; **DO,** telofase. El comportamiento de los cromosomas en la división celular (mitosis) se describe en detalle en Capítulo 3 . (*Fotografías cortesía del Dr. K. Ocraft, City Hospital, Nottingham).*

Estreptococo, se dieron cuenta de que las características de una cepa podrían ser conferidos por el otro por algo que se llama el **transformando principio.** En 1944, en el Instituto Rockefeller de Nueva York, Oswald Avery, Maclyn McCarty y Colin MacLeod identificado ADN como material genético mientras se trabaja en *Steotococos neumonia.* Incluso entonces, muchos en la comunidad científica se mostraron escépticos; ADN fue sólo una simple molécula con un montón de repetición de cuatro ácidos nucleicos-muy aburrido! El genio de Watson y Crick, en Cambridge, fue golpeado en una estructura de ADN, la doble hélice elegante, que explicaría la esencia misma de la reproducción biológica. Crucial para su descubrimiento fueron las imágenes de cristalografía de la radiografía capturados por el técnico graduado oftenoverlooked Raymond Gosling, que trabajan bajo la supervisión de Maurice Wilkins y Rosalind Franklin en el laboratorio de John Randall en el Kings College, Londres.

Este fue simplemente el principio, porque era necesario dis cubren el proceso por el cual el ADN, en unidades discretas llamadas genes, emite instrucciones para el montaje preciso de las proteínas, los bloques de construcción de tejidos. La **secuencia de bases en el ADN, y la secuencia de aminoácidos en la proteína, la codigo genetico,** se deshizo en algunos experimentos bioquímicos elegantes en la década de 1960 y se hizo posible predecir el cambio de bases en el ADN que llevó al cambio de aminoácido en la proteína. Otros experimentos, que implican Francis Crick, Paul Zamecnik, y Mahlon Hoagland, identificaron la molécula ARN de transferencia (ARNt) (pag. 15), Que dirige instrucciones genéticas a través de aminoácidos a los ribosomas intracelulares, donde se producen cadenas de proteínas. La confirmación de estos descubrimientos vino con métodos de secuenciación de ADN y el advenimiento de técnicas de ADN recombinante. Curiosamente, sin embargo, el primer rasgo genético que se caracteriza a nivel molecular ya había sido identificado en 1957 por secuenciación laborioso de las proteínas purificadas. Este fue anemia de células falciformes, en el que la mutación afecta a la secuencia de aminoácidos de la proteína hemoglobina de la sangre.

La mosca de la fruta

Antes de regresar a la evolución histórica de la genética humana, vale la pena una breve desvío a considerar los méritos de una criatura poco probable que ha demostrado ser de gran valor en la investigación genética. La mosca de la fruta, *Drosophila,* posee varias ventajas distintas para el estudio de la genética:

1. Puede ser criados fácilmente en un laboratorio.
2. Se reproduce rápidamente y prolíficamente a una velocidad de 20 a 25 generaciones por año.
3. Tiene una serie de características fácilmente reconocidos, tales como *alas rizadas* y una *cuerpo de color amarillo,* que siguen la herencia mendeliana.
4. *Drosophila melanogaster,* la mayoría de las especies estudiadas fre consiguiente, sólo tiene cuatro pares de cromosomas, cada una de las cuales tiene un aspecto distinto de modo que puedan ser fácilmente identificados.

5. Los cromosomas en las glándulas salivales de *Drosophila*

Las larvas se encuentran entre los más grandes conocidos en la naturaleza, siendo al menos 100 veces más grandes que las de otras células del cuerpo. En vista de estas propiedades únicas, moscas de la fruta se utilizaron exten vamente en experimentos de reproducción tempranas, lo que contribuye enormemente a la biología del desarrollo, donde el conocimiento de homología de genes en todo el reino animal ha permitido a los científicos a identificar a las familias de genes que son importantes en la génesis del embrión humano (ver Capítulo 9). La secuenciación de los 180 millones de pares de bases de la *Drosophila melanogaster* genoma se com pletó a finales de 1999.

Los orígenes de Genética Médica

Además de la ya mencionada Pierre de Maupertuis y Joseph Adams, cuya curiosidad fue despertada por polidactilia y el albinismo, hubo otros pioneros. John Dalton, de la fama de la teoría atómica, observó que algunas condiciones, especialmente el daltonismo y la hemofilia, muestran lo que ahora se conoce como el sexo o la herencia Xlinked; daltonismo sigue ocasión se refirió a como aliado **daltonismo.**

En 1900 resurgió el trabajo de Mendel. Sus papeles fueron citados casi simultáneamente por tres botánicos europeos-de Vries (Holanda), Correns (Alemania), y Von Tschermak (Austria) -y esto marcó el comienzo real de la genética médica, proporcionando un enorme impulso para el estudio de la enfermedad hereditaria. El crédito para el primer reconocimiento de un gen único rasgo es compartido por William Bateson y Archibald Garrod, que junto propuso que la alcaptonuria era un trastorno recesivo poco frecuente. En esta condición relativamente benigna, orina se vuelve oscura en reposo o en la exposición a alcalino debido a la incapacidad del paciente para metabolizar ácido homogentísico (pag. 258). Los niños pequeños muestran decoloración de la piel en el área del pañal (pañal) y adultos afectados pueden desarrollar la artritis en las articulaciones grandes. Al darse cuenta de que esto era un trastorno hereditario que implica un proceso químico, Garrod acuñó el término **error innato del metabolismo** en 1908, aunque su trabajo fue ignorado hasta el siglo mid20th cuando la electroforesis y cromatografía revolucionaron la química bio. Varios cientos de estos trastornos se han identificado ahora, dando lugar a la esfera de la **genética bioquímica** (ver capítulo 18).

Durante el transcurso del siglo 20, poco a poco se hizo evidente que los factores hereditarios estaban implicados en muchos ciones condi y que estaban implicados diferentes mecanismos genéticos. Tradicionalmente, las condiciones **hereditarias han sido considerados bajo los títulos de solo gen, cromosómico, y multifactorial.**

Cada vez más, se está haciendo evidente que la interacción de diferentes genes (**herencia poligénica)** es importante en la enfermedad, y que una categoría- más **enfermedad genética somática adquirida** También -debería ser incluidos.

Trastornos del gen único

Además de alcaptonuria, Garrod sugirió que el albinismo y la cistinuria también podrían ser recesivo. Pronto otros ejemplos observando su evolución, lo que lleva a una explosión en el conocimiento y la enfermedad de delineación. Para 1966 se habían identificado casi 1.500 trastornos singlegene o rasgos, lo que provocó la publicación por un médico estadounidense, Victor McKusick (Figura 1.5), De un catálogo de todas las condiciones singlegene conocidos. En 1998, cuando se publicó la 12ª edición del catálogo, que contiene más de 8500 entradas. El crecimiento de 'Catálogo de McKusick' fue exponencial y se convirtió en la electrónica *Herencia mendeliana en el hombre (* MIM) (ver Apéndice) En 1987. En agosto de 2016, OMIM contiene más de 23.600 entradas.

Las anomalías cromosómicas

Las técnicas mejoradas para el estudio de los cromosomas llevaron a la demostración en 1959 de que la presencia de un cromosoma 21 adicional (*trisomía 21)* resultados en drome de Down Syn. Otros descubrimientos similares seguidos rápidamente-Klinefelter y Turner síndromes-también en 1959. La identificación de anomalías cromosómicas fue ayudado además por el ment desarrollar técnicas de bandeo en 1970 (pag. 26). Estos identificación fiable permitido de cromosomas individuales y ayudó a confirmar que la pérdida o ganancia de hasta un segmento muy pequeño de un



Figura 1.5 Victor McKusick en 1994, cuyos estudios y los catálogos han sido tan importante para la genética médica.

cromosoma puede tener efectos devastadores en el desarrollo ción humana (véase capítulo 17).

Más tarde se demostró que varias condiciones raras que ofrecen dificultades de aprendizaje y características físicas son anormales debido a la pérdida de una pequeña cantidad de material tales cromosoma que ninguna anomalía puede detectarse utilizando incluso el microscopio de luz de alta potencia más. Estas condiciones se denominan síndromes microde letion (pag. 245) Y puede ser diagnosticada mediante una tecnología conocida como nique **FISH (fluorescente *en el lugar* hibridación),**

que combina el análisis cromosómico convencional (**citogenética)** con la tecnología de diagnóstico más reciente de ADN (**genética molecular) (** ver Capítulo 5). Hoy en día, la técnica de microarrays **CGH (hibridación genómica comparativa)** ha revolucionado la investigación clínica a través de la detección de desequilibrios genómicos sutiles (pag. 54) Y, cuando esté disponible, se convierta en la primera prueba de la línea de elección.

Los trastornos multifactoriales

Francis Galton, primo de Charles Darwin, tenía un interés de larga data en las características humanas como la estatura, el físico y la inteligencia. Gran parte de su investigación se basó en el estudio de gemelos idénticos, en los que se dieron cuenta de que las diferencias en estos parámetros deben ser en gran parte el resultado de las influencias ambientales. Galton introdujo a la genética del concepto de la

coeficiente de regresion como un medio para estimar el grado de semejanza entre varios parientes. Este concepto se amplió posteriormente para incorporar descubrimiento de genes de Mendel, para tratar de explicar cómo los parámetros tales como la altura y el color de la piel podrían ser determinadas por la interacción de muchos genes, cada uno ejerciendo un pequeño efecto aditivo. Esto está en contraste con carac- terísticas singlegene en el que se ejerce indepen la acción de un gen dientemente, de una manera no aditiva.

Este modelo de **herencia cuantitativa** ahora es ampliamente aceptado y ha sido adaptado para explicar el patrón de herencia observado para muchas condiciones relativamente comunes (véase Capítulo 10). Estos incluyen malformaciones congénitas tales como labio y paladar hendido, y las condiciones lateonset tales como hipertensión, diabetes mellitus, y enfermedad de Alzheimer. los opinión predominante es que los genes en varios loci interactúan para generar una susceptibilidad a los efectos de factores adversos desencadenante ambiental. La investigación reciente ha confirmado que muchos genes están involucrados en la mayoría de estos trastornos adultonset, a pesar de los avances en la identificación de loci de susceptibilidad específica ha sido decepcionantemente lento. También se ha podido comprobar que en algunos ciones condi, tales como la diabetes mellitus tipo I, diferentes genes pueden ejercer efectos mayores o **menores en la determinación de la susceptibilidad (** pag. 130 **). En general, multifactorial o poligénica** condiciones ahora se sabe que hacer una importante contribución a las enfermedades crónicas en la vida adulta (ver

Capítulo 10).

Enfermedad genética somática Adquirida

No todos los errores genéticos están presentes desde la concepción. Muchos leones bil de **divisiones celulares (mitosis) ocurrir en el curso de una vida humana promedio. Durante cada** mitosis, hay una oportunidad para ambas mutaciones singlegene que se produzca, a causa de ADN copiar errores, y para detectar anomalías cromosómicas numéricas que surjan como resultado de errores en la separación de los cromosomas. La acumulación de mutaciones somáticas y anomalías cromosómicas ahora se sabe que juega un papel importante en la **causa del cáncer (ver** capítulo 14 **), Y probablemente también explican la incidencia aumenta** con la edad de muchas otras enfermedades graves, así como el propio proceso de envejecimiento. Por tanto, es necesario tener en cuenta que no todas las enfermedades de base genética es hereditaria.

Antes de considerar el impacto de la enfermedad hereditaria, es útil para introducir algunas definiciones.

Incidencia

La incidencia se refiere a la velocidad a la que se producen nuevos casos. Por lo tanto, si la incidencia nacimiento de una condición particular es igual a 1 en 1000, entonces en promedio 1 de cada 1.000 recién nacidos se ve afectada.

Predominio

Esto se refiere a la proporción de una población afectada en un momento dado. La prevalencia de una enfermedad genética es por lo general menor que su incidencia nacimiento, ya sea porque la esperanza de vida se reduce o porque la condición muestra una edad tardía de inicio.

Frecuencia

La frecuencia es un término general que carece de especificidad científica, aunque la palabra se toma a menudo como sinónimo de incidencia en el cálculo de **frecuencias " de genes (véase** Capítulo 7 **).**

Congénito

Congénito significa que una condición está presente en el nacimiento. Por lo tanto, el paladar **hendido representa un ejemplo de una congénita malformación. No todos los trastornos genéticos** son congénitas en términos de edad de inicio (por ejemplo, enfermedad de Huntington), ni están todos abnor congénita formalidades de origen genético (por ejemplo, las interrupciones fetales, como se discute en capítulo 16).

Secuencia ADN

La capacidad de búsqueda de mutaciones en el ADN humano para identificar las causas de la enfermedad genética dependía claramente en ser capaz de secuenciar el ADN, que inicialmente era muy laborioso. El primer método realmente práctico fue desarrollado por Walter Gilbert, con la secuenciación basada en una escisión en bases específicas **después de la modificación química del ADN. Pero fue Frederick Sanger (** Figura 1.6) Ingeniosa técnica (1975), sobre la base de terminación de cadena de didesoxinucleótidos, que demostró ser eficaz, confiable y popular, no menos debido a la baja radiactividad. Estas técnicas fueron la base para emprender el Proyecto Genoma Humano, aunque



FIGURA 1.6 Frederick Sanger, quien inventó el método más ampliamente utilizado para la secuenciación del ADN, y ganó dos premios Nobel.

el primer genoma a ser secuenciado era la de un bacteriófago en 1977. Tanto los hombres recibieron el Premio Nobel en 1980 por este logro, que era de Sanger fue galardonado con el Premio Química en 1958 para determinar la secuencia de aminoácidos de la insulina he-segundo (él sigue siendo el único científico británico que ha ganado dos premios Nobel). ' **secuenciación de Sanger** 'Sigue siendo vital para la genética molecular humana, y el término es tan prominente en el lenguaje de la genética como 'herencia mendeliana' y 'Catálogo de McKu enfermo'.

El impacto de las enfermedades genéticas

Durante el siglo 20, las mejoras en todas las áreas de la medicina, en particular la salud pública y la terapéutica, resultaron en BIANTES patrones de la enfermedad, con el aumento del reconocimiento del papel de los factores genéticos en todas las edades. Para algunos parámetros, como la mortalidad perinatal, el número real de casos con causas genéticas exclusivamente probablemente han permanecido constante, pero su relativa contribución a las cifras generales se ha incrementado como otras causas, como infecciones, han disminuido. Para otras condiciones, tales como las enfermedades crónicas de la vida adulta, la contribución global de la genética ha casi seguro aumento como una mayor vida Tancy ExPEC ha proporcionado más oportunidades para la interacción genética y ambiental adverso a manifestarse, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, la degeneración macular, cardiomiopatía y diabetes mellitus. Hoy en día existe un gran debate acerca de las contribuciones tivos rela de factores genéticos y ambientales en la creciente prevalencia de la obesidad en el mundo desarrollado.

Considerar el impacto de los factores genéticos en la enfermedad en las diferentes edades de las siguientes observaciones.

Abortos Involuntarios espontáneas

Una anomalía cromosómica está presente en 40% a 50% del total de la pérdida del embarazo firsttrimester reconocido. Aproximadamente 1 de cada 4 de todos los embarazos resulta en aborto involuntario espontáneo, por lo que en menos el 10% de todas las concepciones reconocidos son cromosómicamente anormal (pag. 236). Este valor sería mucho mayor si los embarazos ognized Unrec también podrían ser incluidos, y es probable que una proporción significativa de abortos involuntarios con cromo normales somes de hecho tienen errores genéticos submicroscópicas catastróficos.

Los bebés recién nacidos

Hasta un 3% de los recién nacidos tiene al menos una anomalía congénita mayor, de los cuales al menos el 50% son causadas exclusivamente o en parte por factores genéticos (véase capítulo 16), Con las confidencias INCl de anomalías cromosómicas y trastornos singlegene en neonatos ser más o menos 1 en 200 y 1 en 100, respectivamente.

Infancia

En la edad escolar más o menos 1,214% de los niños muestran problemas de origen del desarrollo. Los trastornos genéticos representan al menos el 50% de los casos de ceguera infantil, al menos el 50% de toda la sordera infantil, y al menos el 50% de todos los casos de graves difi cultades de aprendizaje. En los países desarrollados, los trastornos genéticos y malformaciones congénitas juntos también representan el 30% de todas las hospitalizaciones infantiles y el 40% y el 50% de todas las muertes infantiles.

La vida adulta

Aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos son causados principalmente por herencia singlegene, y entre 5% y 10% de los cánceres comunes, tales como los de mama, colon, ovario y tienen un fuerte componente hereditario. A la edad de 25 años, el 5% de la población tendrá un trastorno en el que los factores genéticos juegan un papel importante. Teniendo en cuenta la contribución genética al cáncer y las enfermedades cardiovasculares, tales como oclusión de la arteria coronaria y la hipertensión, se ha estimado que más de 50% de la población adulta mayor en los países desarrollados va a tener un problema médico determinado genéticamente.

Principales Nuevos Desarrollos

El estudio de la genética y su papel en la causa de la enfermedad humana está ahora ampliamente reconocido como uno de las áreas más interesantes e influyentes de la investigación médica. Desde 1962, cuando Francis Crick, James Watson y Maurice Wilkins fue aclamado por su elucidación de la estructura del ADN, el Premio Nobel de Medicina y / o fisiología se ha ganado en 24 ocasiones, y el Premio de Química en seis ocasiones, los científicos que trabajan en genética humana y molecular o campos relacionados (Tabla 1.1). Estos estudios pioneros han dado lugar a una industria de la tecnología molecular próspera con aplicaciones tan diversas como la ment desarrollar de los cultivos diseaseresistant genéticamente modificados, el uso de animales modificados genéticamente para producir fármacos terapéuticos, y la posible introducción de vacunas DNAbased para ciones condi como la malaria, no mencionar la creciente disponibilidad de pruebas directtoconsumer asequible para susceptibilidad a la enfermedad. Las compañías farmacéuticas están invirtiendo fuertemente en el ADN basada **farmacogenómica** La terapia -drug adaptado a la composición genética personal.

El Proyecto Genoma Humano (PGH)

En 1988 un grupo de científicos visionarios en los Estados Unidos convenció al Congreso para financiar un programa coordinado interna cional para secuenciar todo el genoma humano. El programa de gestión 1990-2005 y de US $ 3 mil millones fueron asignados inicialmente para el proyecto. Aproximadamente el 5% del presupuesto se asignó a estudiar las implicaciones éticas y sociales de la nueva

Tabla 1.1 Los descubrimientos genéticos que han dado lugar a la concesión del Premio Nobel de Medicina o Fisiología y / o Química, 1962-2012

Año	Ganadores del premio	Descubrimiento
1962	Francis Crick James Watson Maurice Wilkins	La estructura molecular de DNA
1965	François Jacob, Jacques Monod André Lwoff	regulación genética
1966	Peyton Rous	virus oncogénicos
1968	Robert Holley Gobind Khorana Marshall Nireberg	El desciframiento del código genético
1972	Christian B. Anfisen Stanford Moore William H. Stein	ribonucleasa
1975	David Baltimore Renato Dulbecco Howard Temin	La interacción entre virus tumorales y ADN nuclear
1978	Werner Arber Daniel Nathans Hamilton Smith	Las endonucleasas de restricción
1980	Baruj Benacerraf Jean Dausset George Snell	El control genético de las respuestas inmunológicas (Medicina)
	Paul Berg Walter Gilbert Frederick Sanger	Bioquímica de los ácidos nucleicos (química)
1983	Barbara McClintock	genes móviles (transposones)
1985	Michael Brown Joseph Goldstein	receptores de células en la hipercolesterolemia familiar
1987	Susumu Tonegawa	Aspectos genéticos de anticuerpos
1989	Michael Bishop Harold Varmus	Estudio de los oncogenes (Medicina)
	Sidney Altman Thomas R. Cech	propiedades catalíticas de ARN (química)
1993	Richard Roberts Phillip de Sharp	'genes divididos' (Medicina)
	Kary B. Mullis Michael Smith	la química basada en el ADN, incluyendo la invención de la PCR (química)
1995	Edward Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric Wieschaus	Homeóticos y otros genes de desarrollo
1997	Stanley Prusiner	Los priones
1999	Günter Blobel	la señalización de transporte de proteínas
2000	Arvid Carlsson Paul Greengard Eric Kandel	La transducción de señales en el sistema nervioso
2001	Leland Hartwell Timoteo caza Paul Nurse	Reguladores del ciclo celular
2002	Sydney Brenner, Robert Horritz John Sulston	Regulación genética en el desarrollo y la muerte celular programada (apoptosis)
2006	Andrew Fire Craig Mello	ARN de interferencia (Medicina)
	Roger D. Kornberg	la transcripción eucariótica (química)
2007	Mario Capecchi Martin Evans Oliver Smithies	modificación génica mediante el uso de células madre embrionarias
2009	Elizabeth Blackburn, Carol Greider Jack Szostak	El papel de la telomerasa en la protección de los telómeros de los cromosomas (Medicina)
	Venkatraman Ramakrishnan Thomas A. Steitz Ada E. Yonath	Estructura y función del ribosoma (química)
2010	Robert G. Edwards	Fertilización in vitro
2012	John B. Gurdon Shinya Yamanaka	Las células maduras reprogramadas para convertirse en células pluripotentes (Medicina)
	Robert J. Lefkowitz Brian K. Kobilka	receptores acoplados a proteína G (química)

conocimientos en reconocimiento de la enorme potencial para INFLU políticas públicas ENCE de salud, programas de detección y elección personal. El proyecto fue comparado a la misión lunar Apolo en términos de su complejidad, aunque en la práctica los beneficios a largo plazo es probable que sean mucho más tangible. El proyecto de secuencia del ADN de 3 mil millones de pares de bases se completó el éxito completo en 2000 y la secuencia completa publicada antes de lo previsto en octubre de 2004. Antes de la fase final del proyecto, se pensó que podría ser aproximadamente

100.000 genes que proporcionan el modelo para la vida humana codificación. Ha sido una sorpresa para muchos que el número es mucho menor, y ha sido continuamente revisado a la baja las estimaciones actuales en torno a 20.000. Sin embargo, hemos aprendido que muchos genes tienen la capacidad de realizar múltiples fun ciones, conceptos tradicionales por lo tanto difíciles de classifica ción **enfermedad. El PGH ha sido sucedido por el Proyecto Varioma humana, el** objetivo de recopilar y compartir la enorme variación en la secuencia de ADN humano en **todo el mundo, todo lo cual es potencialmente posible ya la secuenciación de todo exoma (** WES) y

la secuenciación de todo el genoma (WGS) están llevando a cabo en una a escala industrial en numerosos estudios de población y, en beneficio directo de los pacientes, tales como proyectos de desciframiento Devel Trastornos opmental (DDD) basados en el Centro Sanger, en Cambridge, y 100 000 genomas en el Reino Unido, y su equiva lente a otra parte. De hecho, WES en particular, ha facilitado un enorme aumento en el descubrimiento de genes de la enfermedad desde la última edición **publicada de este libro. Esto ha llevado a la zona de crecimiento interesante bioinformática,** la ciencia, donde la biología, la informática y la tecnología de la información se funden en una única disciplina que abarca los mapas de genes, secuencias de ADN, la genómica comparativa y funcional, y mucho más. La familiaridad con las bases de datos de ING Interlink es esencial para el genetista molecular, y cada vez más agudos para los médicos con un interés en la genética, que encontrarán OMIM un buen lugar para comenzar.

Las perspectivas para el Tratamiento

La mayoría de las enfermedades genéticas es resistente al tratamiento convencional, de modo que la posibilidad de modificar con éxito el código genético en las células de un paciente es extremadamente atractivo. A pesar importante invertir ción y una amplia investigación, el éxito en los seres humanos ha sido hasta ahora

limitado a unos pocos trastornos inmunológicos muy raros. Para condiciones más comunes, tales como la fibrosis quística, se han encontrado problemas importantes, tales como la orientación de las pobla ciones de células correctas, la superación de las barreras naturales de defensa del cuerpo, y la identificación de vectores adecuadamente no inmunogénicos. Sin embargo, la disponibilidad de modelos de ratón para los trastornos genéticos, tales como la **fibrosis quística (pag. 286), Enfermedad de Huntington (pag. 273), Y la distrofia muscular de Duchenne (pag. 281), Ha oportunidades de investigación mejorado en gran medida, en** particular en el descubrimiento de la biología celular de estas condiciones. En los últimos años ha habido un creciente optimismo para nuevas terapias de drogas y tratamiento de **células madre (pag. 210), Además de las perspectivas de sí la terapia génica (pag. 207).**

El Societal impacto de los avances en Genética

Cada nuevo avance en la tecnología genética ha generado preocupaciones éticas frescas sobre cómo la ciencia se aplica y se utiliza en la medicina, en el centro de la cual es el reconocimiento de que la composición genética de una persona es fundamental tanto para su identidad y la posible susceptibilidad a la enfermedad. **Estas cuestiones se analizan en detalle en capítulo 22 . El campo más conflictivo es** genética prenatal y la elección reproductiva, aunque los marcos jurídicos nacionales y las prácticas culturales varían ampliamente en todo el mundo. La controversia en torno a la capacidad temprana para realizar el cariotipo prenatal del síndrome de Down en los mid1960s se refleja hoy en día en la tecnología que hará que sea posible llevar a cabo el cribado genético detallado del feto en el ADN fetal libre de **células en la circulación materna, o en embriones creados a través *in vitro* fertilización.** Gran debate ha tenido lugar, y seguirá, en relación con la divulgación de inesperadas pero significativas 'hallazgos incidentales' de WES o WGS llevado a cabo con fines clínicos específicos, y la posibilidad de todos los recién nacidos de haber secuenciado su genoma y proyectado es a nivel técnico camente viable y ha sido seriamente discutida a nivel gubernamental. Muchas de las cuestiones planteadas no tienen respuestas fáciles hacia adelante o rectas, lo que significa que habrá una gran necesidad de los médicos y consejeros debidamente capacitado para satisfacer las demandas del público en el futuro previsible.

OTRAS LECTURAS

Baird, PA, Anderson, TW, Newcombe, HB, Lowry, RB, 1988. Los trastornos genéticos en niños y adultos jóvenes: un estudio de población. A.m. J. Hum. Gineta. 42, 677-693.

Un estudio exhaustivo de la incidencia de las enfermedades genéticas en una gran población urbana occidental.

El primer informe de la secuenciación completa de un cromosoma humano.

Emery, AEH, 1989. Los retratos en genética médica-Joseph Adams 1756-1818. J. Med. Gineta. 26, 116-118.

Un relato de la vida de un médico de Londres que hizo observaciones notables sobre la enfermedad hereditaria en sus pacientes.

Emery, AEH, Emery, MLH, 2011. La historia de una enfermedad genética: distrofia muscular de Duchenne o la enfermedad de Meryon, segunda ed. Oxford University Press, Oxford, Reino Unido.

Describe la vida y obra de Edward Meryon, el primer médico para describir distrofia muscular de Duchenne en detalle.

Garrod, AE, 1902. La incidencia de la alcaptonuria: un estudio en la individualidad química. The Lancet ii, 1916-1920.

Un documento histórico en el que Garrod propuso que la alcaptonuria podrían mostrar herencia mendeliana y también señaló que 'la unión de primos hermanos da exactamente las condiciones más probables para permitir una rara, y por lo general recesiva, carácter a manifestarse'.

Orel, V., 1995. Gregor Mendel: la primera en genética. Oxford University Press, Oxford.

Una biografía detallada de la vida y obra del Morava monje que fue descrito por su Abad como 'muy diligente en el estudio de las ciencias, pero mucho menos apto para el trabajo como párroco'.

Sanger, F., Coulson, AR, 1975. Un método rápido para determinar las secuencias en el ADN mediante síntesis cebada con ADN polimerasa. J. Mol. Biol. 94, 441-448.

Watson, J., 1968. La doble hélice. Atheneum, New York.

La historia del descubrimiento de la estructura del ADN, a través de los ojos del propio Watson.

Bases de datos

Herencia mendeliana en el hombre:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
De Literatura:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/
http://scholar.google.com/
genoma:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/GenBank
http://www.hgmd.cf.ac.uk (Humanos, Cardiff)
http://www.ensembl.org (Humanos, comparativo, Europea, Cambridge)
http://genome.ucsc.edu (Navegador de América)
http://www.humanvariomeproject.org/

ELEMENTOS

1 Un manifiesto característica en un híbrido (heterocigoto) es dominante. Una característica recesiva se expresa sólo en un individuo con dos copias del gen mutado (es decir, un homocigoto).

2 Mendel propuesto que cada individuo tiene dos genes para cada característica: uno es heredado de cada padre y uno se transmite a cada niño. Los genes en diferentes loci acto y se segregan independientemente.

3 separación de los cromosomas en la división celular facilita gen segregación.

4 Los trastornos genéticos están presentes en al menos 2% de todos los recién nacidos, que representen al menos el 50% de la ceguera infantil, sordera, dificultades de aprendizaje y muertes.

5 Desde el redescubrimiento de la investigación genética de Mendel sobre los guisantes, a la secuenciación completa del genoma humano, casi exactamente 100 años transcurridos.

6 genética molecular y biología celular están a la vanguardia de la investigación médica, combinada con la disciplina de la bioinformática, y mantienen la promesa de nuevas formas de tratamiento para enfermedades genéticas.

SECCIÓN A

La base científica de Genética Humana

Capitulo 2

La base celular y molecular de Herencia

El material hereditario está presente en el núcleo de la célula, mientras que la síntesis de proteínas tiene lugar en el citoplasma. ¿Cuál es la cadena de acontecimientos que conduce desde el gen hasta el producto final?

Este capítulo trata sobre la biología celular básica esbozar la estructura del ADN, el proceso de replicación del ADN, los tipos de secuencias de ADN, la estructura del gen, el código genético, los procesos de transcripción y traducción, los diversos tipos de mutaciones, agentes mutagénicos, y la reparación del ADN .

No hay nada, señor, demasiado poco para tan poco una criatura como el hombre.

Es mediante el estudio de pequeñas cosas que alcanzamos el gran arte de tener tan poco miseria y tanto la felicidad posible.

SAMUEL JOHNSON

La célula

Dentro de cada célula del cuerpo, visible con el microscopio de luz, es el **citoplasma** y un cuerpo oscuramente la tinción, las **núcleo,** este último contiene el material hereditario en la forma de **(cromosomas** Figura 2.1 **). La bicapa fosfolipídica de la** membrana plasmática protege el interior de la célula pero permanece selectivamente permeable y tiene proteínas integrales implicados en el reconocimiento y la señalización entre células. El núcleo tiene un área de tinción **oscura, la nucléolo. El núcleo está rodeado por una membrana, el membrana nuclear,** que la separa del citoplasma pero todavía permite la comunicación a través **poros nucleares.**

El citoplasma contiene el citosol, que se semifluido en la consistencia, que contiene ambos elementos solubles y elementos estructurales del citoesqueleto. Además, en el citoplasma hay una arreglo complejo de muy fino, canales de interconexión, el retículo **endoplasmático, altamente complicado. los retículo endoplásmico, en asociación con el ribosomas, está implicado en la biosíntesis de proteínas y** lípidos. También se encuentra dentro del citoplasma son otros orgánulos celulares aún más hora que se pueden visualizar sólo con un microscopio electrónico. Estos incluyen el aparato de Golgi, que es responsable de la **secreción de productos celulares, la mitocondrias, que están implicados en la producción de energía a través de la fosforilación oxidativa metabólica vías, y el peroxisomas (pag. 268) y lisosomas, ambos de los cuales están involucrados en la** degradación y la eliminación de material de desecho celular y moléculas tóxicas.

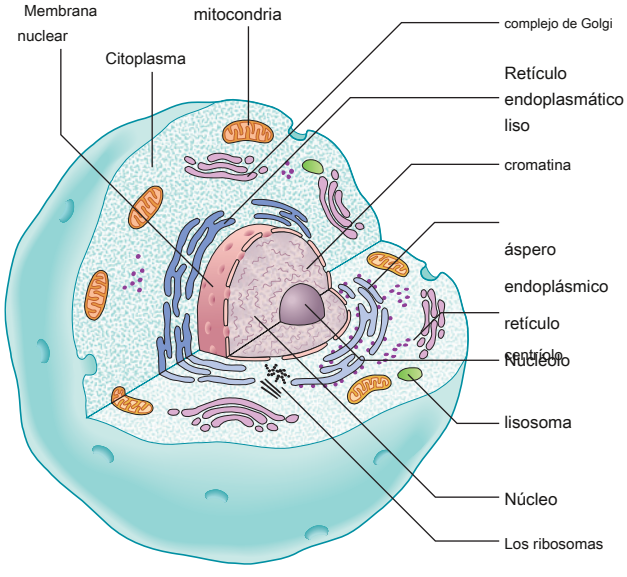


FIGURA 2.1 Representación esquemática de una célula animal.

ADN: el material hereditario

Composición

El ácido nucleico que se compone de un largo polímero de moléculas individuales **llamado nucleótidos. Cada nucleótido se compone de una base nitrogenada, una** molécula de azúcar, y una molécula de fosfato. Las bases nitrogenadas se dividen **en dos tipos, purinas y pirimidinas. Las purinas incluyen adenina y guanina; las** pirimidinas incluyen citosina, timina y uracilo.

Hay dos tipos diferentes de ácido nucleico, ácido ribonucleico (ARN), que contiene la ribosa azúcar de cinco carbonos, y **ácido desoxirribonucleico (ADN),** en el que el grupo hidroxilo en la posición 2 del azúcar ribosa está reemplazado por un hidrógeno (es decir, una molécula de oxígeno se pierde, por lo tanto 'desoxi'). ADN y ARN que ambos contienen el bases de purina adenina y la guanina y la citosina pirimidina, pero timina se produce sólo en el ADN y uracilo se encuentra sólo en el ARN.

RNA está presente en el citoplasma y en concentraciones particularmente altas en el nucleolo del núcleo. ADN, por otra parte, se encuentra principalmente en los cromosomas.

Estructura

Para los genes que se componen de ADN, es necesario que este último debe tener una estructura suficientemente versátil para tener en cuenta la gran variedad de genes diferentes y, sin embargo, al mismo tiempo, ser

capaz de reproducirse a sí mismo de tal manera que una réplica idéntica está formada en cada división celular. En 1953, Watson y Crick, basado en estudios de difracción de rayos x por sí mismos y otros, se propone una estructura para la molécula de ADN que cumplía todos los requisitos esenciales. Sugirieron que la molécula de ADN se compone de dos cadenas de nucleótidos dispuestas en una doble hélice. La columna vertebral de cada cadena está formada por enlaces **fosfodiéster entre el 3 ' y 5 ' carbonos de azúcares adyacentes, las dos cadenas se** mantienen unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas, que apuntan hacia el centro de la hélice. Cada cadena de ADN tiene una polaridad determinada por la orientación de la cadena principal de azúcar-fosfato. Los **extremos asimétricos de las cadenas de ADN se denominan 5 ' y 3 ' termina,**

con la 5 ' extremo que tiene un grupo fosfato terminal y el 3 '
terminar un grupo hidroxilo terminal. En el dúplex de ADN, el 5 ' final de una hebra está enfrente de la 3 ' extremo de la otra, es decir, que tienen orientaciones opuestas y se dice que son **antiparalelo.**

La disposición de las bases en la molécula de ADN no es aleatoria. Una purina en una cadena siempre se aparea con una pirimidina en la otra cadena, con apareamiento específico de los pares de bases: guanina en una cadena siempre se empareja con la citosina en la otra cadena, y la adenina siempre se empareja con la timina, para que **este apareamiento de bases de formas complementarias hebras (Figura 2.2). Por su** trabajo Watson y Crick, junto con Maurice Wilkins, fueron galardonados con el premio **Nobel de Medicina o Fisiología en 1962 (pag. 7).**

Replicación

El proceso de **la replicación del ADN** proporciona una respuesta a la pregunta de cómo la información genética se transmite de una generación a la siguiente. Durante la división nuclear las dos hebras de la doble hélice de ADN se separan a través de la acción de la enzima DNA helicasa, cada cadena de ADN que dirige la síntesis de una cadena de ADN complementaria a través de apareamiento de bases específica, resultando en dos dúplex hija de ADN que son idénticas a la molécula parental original. De este modo, cuando las células se dividen, la información genética se conserva y se transmite sin cambios a cada célula hija. El proceso de replicación de ADN se denomina

semiconservative, porque sólo una hebra de cada molécula hija resultante está recién sintetizado.

la replicación del ADN, a través de la acción de la enzima DNA polimerasa, se lleva a cabo **en múltiples puntos conocidos como orígenes de replicación, la formación de estructuras en** forma de Y bifurcados conocidos como

las horquillas de replicación. La síntesis de ambas hebras de ADN complementarias **antiparalelas se produce en el 5 ' a 3 ' dirección. Una hebra, conocido como el filamento principal,** se sintetiza como un proceso continuo. La otra hebra, conocido como el **filamento de revestimiento,**
se sintetiza en piezas llamadas fragmentos de Okazaki, que luego se unen **entre sí como una hebra continua por la enzima ADN ligasa (Figura 2.3 *UNA*).**

la replicación del ADN avanza en ambas direcciones desde estos puntos de origen, la **formación de estructuras en forma de burbuja, o burbujas de replicación (ver Figura 2.3 *segundo*).** Vecinos orígenes de replicación son de aproximadamente 50 a 300 kilobases (kb) de **distancia y se producen en racimos o unidades de replicación de 20 a 80 orígenes de** replicación. replicación del ADN en unidades de replicación individuales se lleva a cabo en **diferentes momentos en la fase S del ciclo celular (pag. 30), Unidades de replicación** adyacentes de fusión hasta que todo el ADN se copia, formando dos moléculas completas hijas idénticas.

Estructura del cromosoma

La idea de que cada cromosoma se compone de un ADN de una sola doble hélice es una simplificación excesiva. Un cromosoma es muy

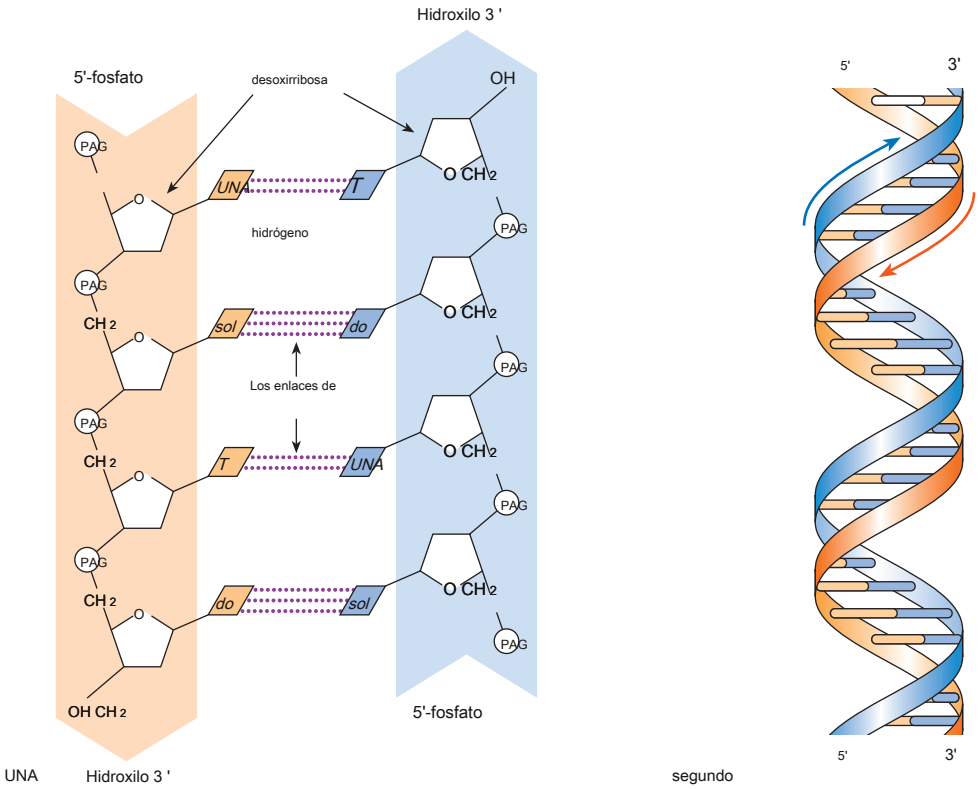


Figura 2.2 ADN de doble hélice. UNA, Azúcar-fosfato columna vertebral y de nucleótidos de emparejamiento de la doble hélice de ADN (*PAG,* fosfato; *UNA,* adenina; *T,* timina; *SOL,* guanina; *DO,* citosina). **SEGUNDO,** Representación de la doble hélice de ADN.

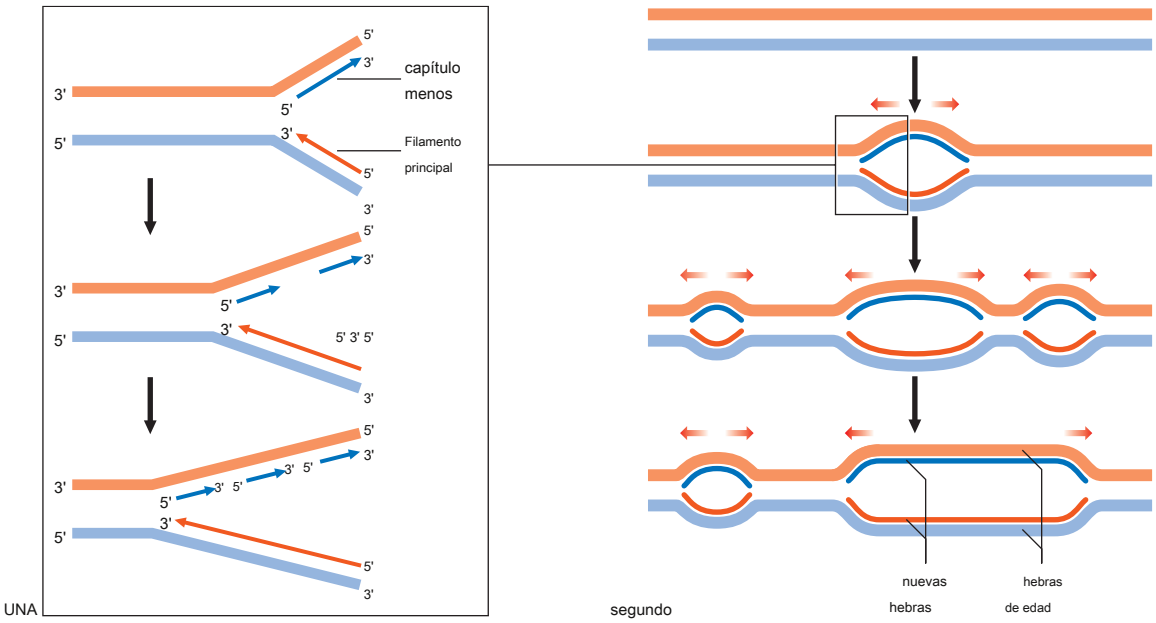


FIGURA 2.3 la replicación del ADN. UNA, Diagrama detallado de la replicación del ADN en el sitio de origen en el tenedor de replicación que muestra síntesis de la cadena asimétrica con la síntesis continua de la hebra que lleva y la síntesis discontinua de la cadena retrasada con la ligación de los fragmentos de Okazaki. **SEGUNDO,** Múltiples puntos de origen y el modo semiconservativa de replicación del ADN.

mucho más amplio que el diámetro de una doble hélice de ADN. Además, la cantidad de ADN en el núcleo de cada célula en los seres humanos significa que la longitud total de ADN contenido en los cromosomas, si completamente extendida, sería varios metros de largo! De hecho, la longitud total del complemento cromosoma humano es menos de la mitad de un milímetro.

El embalaje de ADN en cromosomas implica varios órdenes de bobinado de ADN y plegado. Además del bobinado primario de la doble **hélice de ADN, hay bobinado secundario alrededor esférica histona 'perlas',** formando lo que se llama **nucleosomas. Hay un bobinado terciario de los nucleosomas para formar el fibras de cromatina** que forman largos bucles en un andamio de proteínas ácidas no histónicas, que son aún más herida en una apretado bobina para compensar el cromosoma como se visualiza en el microscopio **óptico (Figura 2.4), Toda la estructura que compone el llamado modelo de solenoide de** la estructura del cromosoma.

Tipos de la secuencia de ADN

ADN, si desnaturalizado, será volver a asociar como un dúplex a una velocidad que depende de la proporción de secuencias únicas y repetidas presentes, este último se produce más rápidamente. Análisis de los resultados de la cinética de la reasociación de ADN humano han demostrado que aproximadamente el 60% a 70% del genoma humano consiste en secuencias de una o número de ADN de baja copia. El resto del genoma, 30% a 40%, se compone de cualquiera

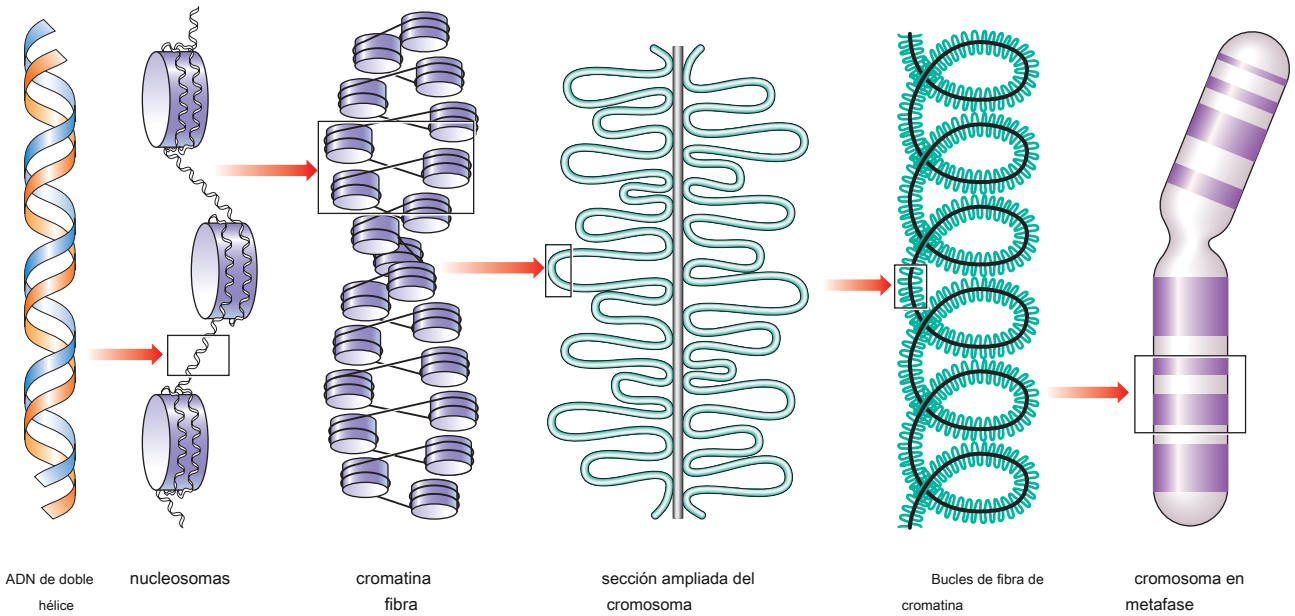


FIGURA 2.4 diagrama simplificado de la propuesta de modelo de solenoide de bobinado de ADN que conduce a la estructura visible del cromosoma.

Recuadro 2.1 Tipos de la secuencia de ADN

nuclear (~ 3 × 10₉ bp)
(genes ~ 20.000) único de una
sola copia del gen familias
Multigene clásico
superfamilias Las familias de
genes
ADN extragenic (número único / de copia bajo o moderado / altamente repetitiva)
Tandem repetir
satélite Minisatélite
Teloméricas
Hipervariable
microsatélites
intercalados

elementos nucleares cortos intercalados largo
intercalados elementos nucleares
Mitocondrial (16,6 kb, 37 genes)
Dos genes de ARNr 22
genes de ARNt

moderadamente o altamente **ADN repetitivo** secuencias que no se transcriben. Esta última parte se compone de ADN principalmente vía satélite y secuencias de ADN intercalados (Recuadro 2.1).

Los genes nucleares

Se estima que hay entre 20.000 y 25.000 genes en el genoma nuclear. La distribución de estos genes varía en gran medida entre las regiones cromosómicas. Por ejemplo, heterochromatic y centromérica (pag. 25) regiones son en su mayoría no codificantes, con la más alta densidad de genes observada en regiones subteloméricas. Cromosoma 19 y 22 son gen rico, mientras que 4 y 18 son relativamente gen pobres. El tamaño de los genes también muestra una gran variabilidad: desde pequeñas genes con los exones individuales a la *TTN* gen que codifica la mayor proteína conocida en el cuerpo humano y no sólo tiene el mayor número de exones (363) en cualquier gen conocido, sino también el único exón más grande (17.106 pb).

Únicos genes de copia única

La mayoría de los genes humanos son únicos genes de una sola copia que codifican para polipéptidos que están implicados en o llevan a cabo una variedad de funciones celulares. Estos incluyen enzimas, hormonas, receptores y proteínas estructurales y reguladoras.

Las familias multigénicas

Muchos de los genes tienen funciones similares, después de haber surgido a través de la duplicación de genes con divergencia evolutiva posterior que forman lo que se conoce como **familias multigénicas.** Algunos se encuentran físicamente cerca juntos en racimos; Por ejemplo, el
α- y β- grupos de genes de globina en los cromosomas 16 y 11 (Figura 2.5),
Mientras que otros están muy dispersas a lo largo

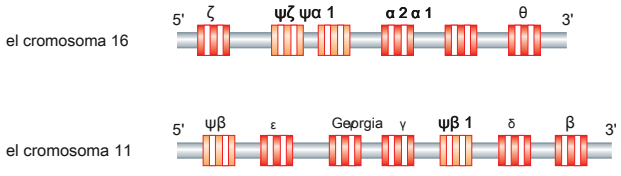


Figura 2.5 Representación de la α- y β- globina regiones en los cromosomas 16 y 11.

el genoma de origen en diferentes cromosomas, tales como la
HOX familia de genes homeobox (pag. 107). familias multigénicas se pueden dividir en dos tipos, **familias de genes clásicos** que muestran un alto grado de homología de secuencia y
superfamilias de genes que han limitado homología de secuencia pero están relacionadas funcionalmente, que tiene dominios estructurales similares.

Clásicos familias de genes

Ejemplos de familias de genes clásicos incluyen las numerosas copias de genes que codifican para las diferentes ARN ribosómicos, que se agrupan como series en tándem en las regiones organizadoras nucleolares en los brazos cortos de los cinco cromosomas acrocéntricos (pag. 25), Y el ARN diferente de transferencia (pag. dieciséis) las familias de genes, que se dispersan en numerosos grupos de todo el genoma humano.

Superfamilias de genes

Ejemplos de superfamilias de genes incluyen los genes en el cromosoma 6 HLA (antígeno leucocitario humano) (pag. 170) Y los genes del receptor de células T, que tienen homología estructural con la inmunoglobulina Ig) genes ((pag. 170). Se cree que estos son casi ciertamente derivan de la duplicación de un gen precursor, con la formación de divergencia evolutiva posterior la superfamilia de Ig.

Estructura génica

El concepto original de un gen como una secuencia continua de ADN que codifica para una proteína se convirtió en su cabeza en la década de 1980 por el análisis detallado de la estructura de la humana
β- gen de la globina. Se puso de manifiesto que el gen era mucho más de lo necesario para codificar la β- globina proteína, que contiene secuencias no codificantes que intervienen, o intrones, que separan las secuencias de codificación o exones (Figura 2.6). La mayoría de los genes humanos contienen intrones, pero el número y tamaño de ambos intrones y exones es extremadamente variable. intrones individuales pueden ser mucho más grande que las secuencias de codificación y algunos se han encontrado que contienen secuencias codificantes para otros genes (es decir, genes que ocurren dentro de los genes). Los genes en los seres humanos por lo general no se superponen, siendo separados unos de otros por un promedio de 30 kb, aunque algunos de los genes en el complejo HLA (pag. 170) Han demostrado ser superpuestas.

pseudogenes

Particularmente interesante es la ocurrencia de genes que se asemejan estrechamente genes estructurales conocidos, pero que, en general, no se expresan funcionalmente: el llamado **pseudogenes.** Estos se cree que han surgido en dos formas principales: o bien por los genes sometidos a la duplicación eventos que se representan en silencio a través de la adquisición de mutaciones en elementos de codificación o reglamentarias, o como el resultado de la inserción de secuencias de ADN complementarias, producido por la acción de la enzima **la transcriptasa inversa** en un origen natural transcrito de ARN mensajero, que carecen de secuencias necesario el promotor para la expresión.

ADN extragenic

Las estimado de 20.000 únicos genes de una sola copia en los seres humanos representan menos del 2% de las proteínas del genoma de codificación. El resto del genoma humano se compone de secuencias de ADN repetitivas que son predominantemente transcripcionalmente inactiva. Se ha descrito como **basura** ADN, pero algunas regiones muestran conservación evolutiva y juegan un papel crítico en la regulación de la expresión génica temporal y espacial.

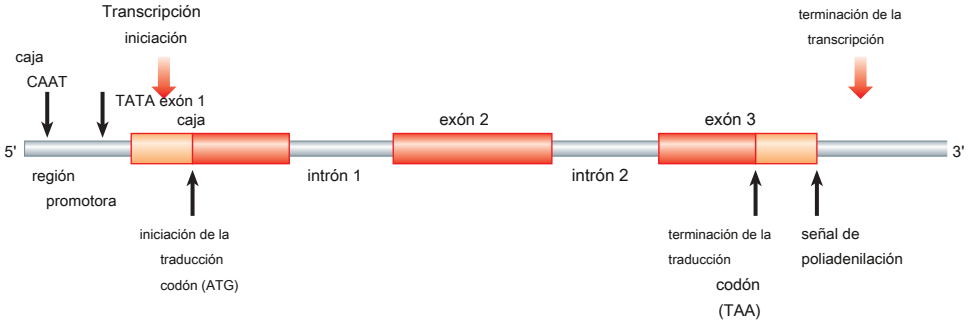


Figura 2.6 Representación de un gen estructural humana típica.

Secuencias de ADN repetidas en tándem

secuencias de ADN repetidas en tándem consisten en bloques de repeticiones en tándem de ADN no codificante que puede ser ya sea altamente dispersado o restringidos en su localización en el genoma. Tándem secuencias de ADN repetidas pueden ser divididos en tres subgrupos: satélite, minisatélite, y el ADN de microsatélites.

ADN satélite

ADN satélite representa aproximadamente el 10% a 15% de las secuencias repetitivas de ADN del genoma humano y consta de muy gran serie de secuencias de ADN simples o moderadamente complejos, cortos, repetidos en tándem que son transcripcionalmente inactivos y se agrupan alrededor de los centrómeros de ciertos cromosomas. Esta clase de secuencias de ADN puede ser separado en la centrifugación en gradiente de densidad como un hombro, o 'satélite', al pico principal de ADN genómico, y por lo tanto ha sido referido como ADN satélite.

ADN minisatélite

ADN minisatélite consta de dos familias de secuencias cortas de ADN repetidas en tándem: secuencias de ADN minisatélite teloméricas y hipervariables que son transcripcionalmente inactivos.

ADN telomérico. La parte terminal de los telómeros de los cromosomas (pag. 25) Contiene de 10 a 15 kb de repeticiones en tándem de una secuencia de ADN 6 pares de bases (pb), conocido como ADN telomérico. Las secuencias de repetición telomérica son necesarios para la integridad cromosómica en la replicación y se añaden a la cromosoma mediante una enzima conocida como telomerasa (pag. 25).

ADN minisatélite hipervariable. ADN minisatélite hipervariable se compone de secuencias de ADN altamente polimórficos que consisten en repeticiones en tándem cortas de una secuencia central común. El número muy variable de unidades de repetición en diferentes minisatélites hipervariables forma la base de la técnica de la huella de ADN desarrollado por el profesor Sir Alec Jeffreys en 1984 (pag. 52).

ADN de microsatélites

ADN de microsatélites consiste en tándem única, di-, tri-, y las secuencias de pares de bases de la repetición tetra-nucleótidos ubicadas en todo el genoma. Microsatélites repite rara vez se producen dentro de las secuencias, pero repeticiones de trinucleótidos de codificación en o cerca de genes están asociados con ciertos trastornos hereditarios (pag. 54).

Esta variación en el número de repetición se cree que deriva a una asociación incorrecta de las repeticiones en tándem de las dos cadenas complementarias de ADN durante la replicación del ADN, o lo que es conocido como **deslizado mispairing hebra.** Se cree que duplicaciones o deleciones de secuencias más largas de ADN repetidas en tándem a surgir a través desigual de cruce de secuencias de ADN no alélicos en cromátidas de cromosomas homólogos o cromátidas hermanas (pag. 25).

Hoy en día los microsatélites de ADN se utilizan para pruebas forenses y de paternidad (pag. 52). También pueden ser útiles para el seguimiento de genes en familias con un trastorno genético, pero sin mutación identificada (pag. 52).

Altamente repetidos intercalados secuencias repetitivas de ADN

Aproximadamente un tercio del genoma humano se compone de dos clases principales de secuencias de ADN repetitivas cortas y largas que se intercalan en todo el genoma.

Breve nuclear elementos intercalados

Aproximadamente el 5% del genoma humano consiste en algunos 750.000 copias de **elementos nucleares cortos intercalados,** o **Sines.** Los más comunes son secuencias de ADN de aproximadamente 300 pb que tienen similitud de secuencia con una partícula de reconocimiento de señal implicado en la síntesis de proteínas. Se les llama **repeticiones Alu** debido a que contienen una ***Alu*I** enzima de restricción sitio de reconocimiento.

Elementos de largo intercalados Nuclear

Aproximadamente el 5% del ADN del genoma humano se compone de **de largo intercalados elementos nucleares, o Líneas.** La LINEA ocurren más comúnmente, conocido como LINE-1 o un elemento L1, consta de más de 100.000 copias de una secuencia de ADN de hasta 6000 pb que codifica una transcriptasa inversa.

La función de estas secuencias repetidas intercaladas no está claro. Los miembros de la *Alu* familia de repetición están flanqueadas por secuencias de repetición directa cortos y por lo tanto se parece a secuencias de ADN inestables llamadas elementos transponibles o **transposones.** Los transposones, identificados originalmente en el maíz por Barbara McClintock (pag. 7), Mueva espontáneamente por todo el genoma de un lugar a otro cromosoma y parecen ser omnipresente en los reinos vegetales y animales. Se postula que *Alu*

repeticiones podrían promover la recombinación desigual, lo que podría dar lugar a mutaciones patógenas (pag. 17) O proporcionar una ventaja selectiva en la evolución por la duplicación de genes. Ambos *Alu* y elementos LINE-1 repetición se han implicado como una causa de la mutación en la enfermedad humana hereditaria.

El ADN mitocondrial

Además de ADN nuclear, los varios miles de mitocondrias de cada célula poseen sus propios 16.6 kb circular de doble hebra

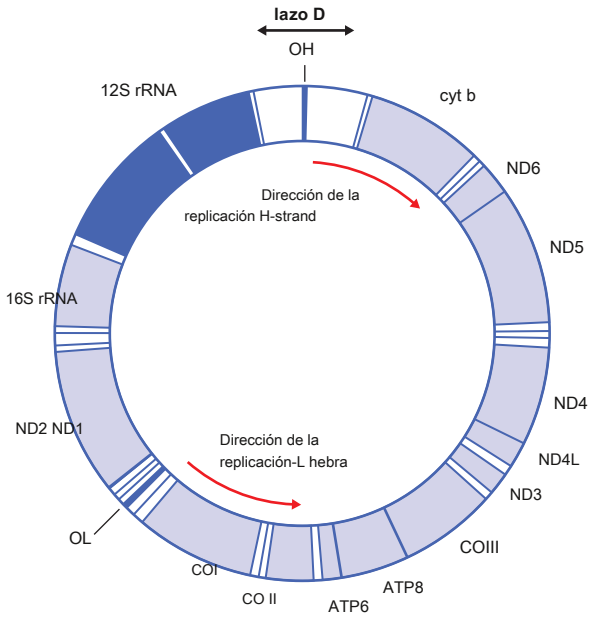


Figura 2.7 El genoma mitocondrial humano. *H* es la cadena pesada y *L* la hebra de luz.

ADN, ADN mitocondrial (o ADNmt) (Figura 2.7 **). El genoma del ADNmt es muy** compacto, que contiene poco ADN repetitivo, y códigos para 37 genes, que **incluyen dos tipos de ARN ribosomal, ARN de transferencia (22** pag. dieciséis **) y 13 subunidades de proteínas para las enzimas, tales como citocromo *segundo* y** citocromo oxidasa, que están involucrados en los productores de energía vías de fosforilación oxidativa. El código genético del ADN mitocondrial difiere ligeramente de la del ADN nuclear.

Las mitocondrias del cigoto fertilizado se heredan casi exclusivamente desde el ovocito, lo que lleva a la materna **patrón de herencia que caracteriza a muchos trastornos mitocondriales (** pag. 269 **).**

Transcripción

El proceso mediante el cual la información genética se transmite de ADN a ARN se **llama transcripción. La información almacenada en el código genético se transmite** a partir del ADN de un gen para **ARN mensajero, o ARNm. Cada base en la molécula de ARNm es** complementaria a una base correspondiente en el ADN del gen, pero con la sustitución de uracilo timina en el ARNm. ARNm se monocatenario, que se sintetiza por la enzima ARN polimerasa II, que añade el ribonucleótido **complementaria apropiada a la 3 ' final de la cadena de ARN.**

En cualquier gen particular, sólo una cadena de ADN de la doble hélice **actúa como el llamado cadena molde. La molécula de ARNm transcrito es una copia de la cadena complementaria, o lo que se llama el cadena con sentido de** la doble hélice de ADN. La hebra molde se denomina a veces **cadena antisentido.** La hebra particular de la doble hélice de ADN usada para la síntesis de ARN parece diferir a lo largo de diferentes regiones del genoma.

el procesamiento del ARN

Antes de la molécula de ARNm primario sale del núcleo se somete a una serie de modificaciones, o lo que se conoce como el procesamiento del ARN. Esto implica el empalme, nivelación, y la poliadenilación.

mRNA de empalme

Durante y después de la transcripción, los intrones no codificantes en el precursor (pre) ARNm son extirpados, y los exones de codificación no contiguos se empalman entre sí para formar un ARNm maduro más corto antes de su transporte a los **ribosomas en el citoplasma para su traducción. El proceso se conoce como mRNA de empalme**
(Figura 2.8 **). El límite entre los intrones y exones**

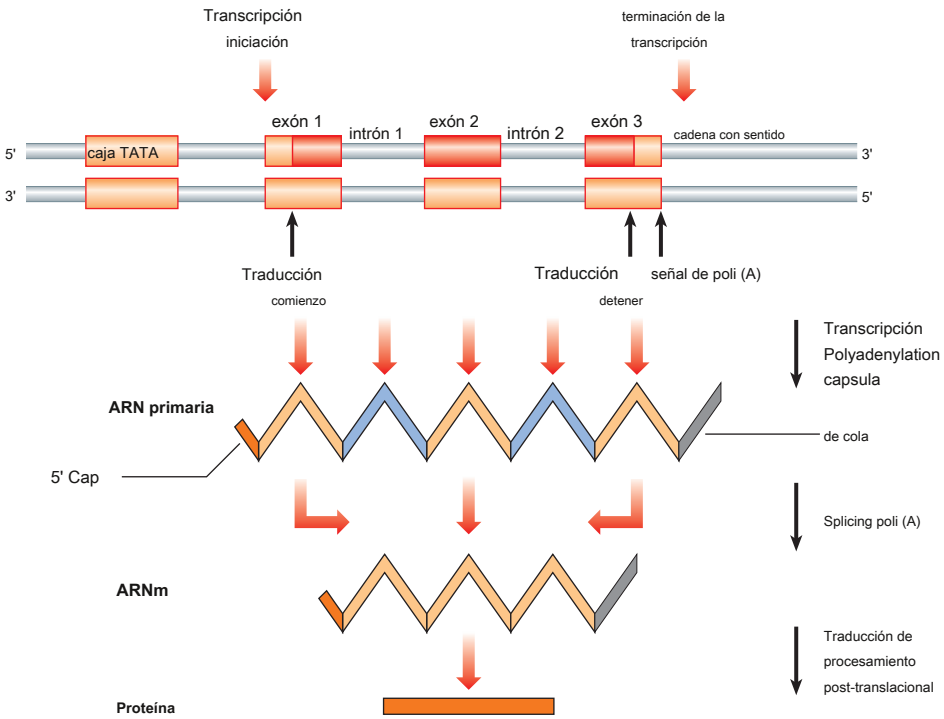


Figura 2.8 Transcripción, el procesamiento posterior a la transcripción, traducción y procesamiento posterior a la traducción.

se compone de un 5 ' donante dinucleótido GT y un 3 ' dinucleótido AG aceptor. Estos, junto con rodea secuencias de consenso de empalme cortos, otra secuencia intrónica conocido como el sitio de ramificación, ARN nuclear pequeño (snRNA) moléculas y proteínas asociadas, son necesarios para el proceso de empalme.

5 ' taponado

el 5 ' gorra se piensa para facilitar el transporte del ARNm al citoplasma y unión a los ribosomas, así como para proteger el transcrito de ARN de la degradación por exonucleasas celulares endógenos. Después de 20 a 30 nucleótidos se encuentran asentados, el ARNm naciente se modifica **mediante la adición de un nucleótido de guanina a la 5 ' extremo de la molécula por un inusual 5 ' a 5 ' vinculación trifosfato. Una enzima metiltransferasa entonces metila la posición N7 de la guanina, dando la final 5 ' gorra.**

poliadenilación

Transcripción continúa hasta que las secuencias de nucleótidos específicas se transcriben que causan el ARNm a ser escindido y ARN polimerasa II para ser **liberado de la plantilla de ADN. Aproximadamente 200 residuos adenilato -la llamada poli (A) de cola -están añadido al ARNm, lo que facilita la exportación** nuclear y la traducción.

Traducción

Traducción es la transmisión de la información genética a partir de ARNm a la proteína. ARNm recién procesado es transportado desde el núcleo al **citoplasma, donde se asocia con la ribosomas, que son el sitio de la síntesis** de proteínas.

Los ribosomas están compuestos de dos subunidades de diferentes tamaños, que consisten **en cuatro tipos diferentes de ARN ribosómico (ARNr)** moléculas y un gran número de proteínas específicas ribosomales. Grupos de **ribosomas asociados con la misma molécula de ARNm se denominan polirribosomas o polisomas. En los ribosomas, el ARNm forma la plantilla para la producción de la secuencia específica de aminoácidos de una determinada polipéptido.**

ARN de transferencia

En el citoplasma hay otra forma de ARN llamado ARN de transferencia, o ARNt. La incorporación de aminoácidos en una **cadena polipeptídica requiere los aminoácidos a estar unidos covalentemente por** reacción con ATP para la molécula de ARNt específico por la actividad de la enzima aminoacil tRNA sintetasa. El ribosoma, con sus rRNAs asociados, se mueve a lo largo del ARNm, los aminoácidos enlazan por la formación de enlaces peptídicos a través de la acción de la peptidil transferasa enzima para formar una cadena de **polipéptido (Figura 2.9).**

Modificación post-traduccional

Muchas proteínas, antes de que alcancen su estructura normal o actividad **funcional, sufrir modificación post-traduccional,** que puede incluir la modificación química de las cadenas de aminoácidos laterales (por ejemplo, hidroxilación, metilación), la adición de hidratos de carbono o lípidos restos (por ejemplo, glicosilación), o la escisión proteolítica de los polipéptidos (por ejemplo, la conversión de proinsulina a insulina).

modificación Por lo tanto después de la traducción, junto con ciertas secuencias de **aminoácidos cortas conocidas como secuencias de localización en las proteínas recién** sintetizados, los resultados en el transporte a lugares específicos celulares (por ejemplo, el núcleo), o secreción de la célula.

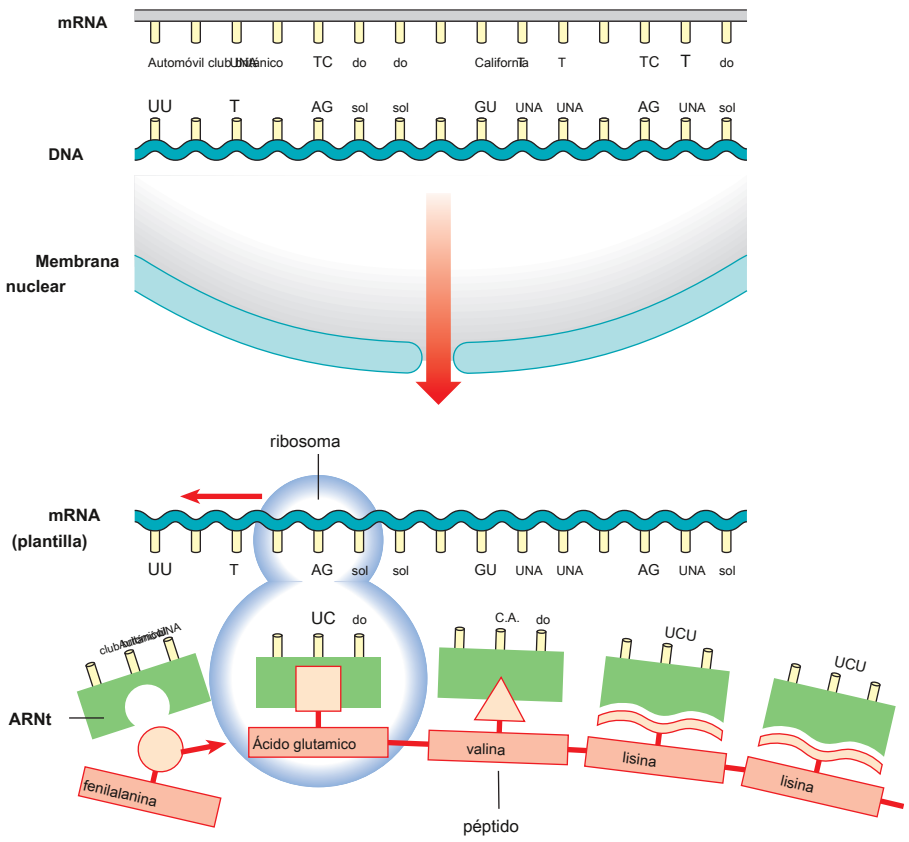


FIGURA 2.9 Representación de la forma en que la información genética se traduce en proteína.

Tabla 2.1 Código genético de los genomas mitocondrial y nuclear

	Segunda base				
Primera base	**T**	**do**	**UNA**	**sol**	**Tercera base**
T	fenilalanina	serina	tirosina	cisteína	T
	fenilalanina	serina	tirosina	cisteína	do
	leucina	serina	Detener	Detener (*triptófano)*	UNA
	leucina	serina	Detener	triptófano	sol
do	leucina	prolina	histidina	arginina	T
	leucina	prolina	histidina	arginina	do
	leucina	prolina	glutamina	arginina	UNA
	leucina	prolina	glutamina	arginina	sol
UNA	isoleucina	treonina	asparagina	serina	T
	isoleucina	treonina	asparagina	serina	do
	isoleucina (*metionina)*	treonina	lisina	arginina	UNA
	metionina	treonina	lisina	arginina (*Detener)*	sol
sol	valina	alanina	Ácido aspártico	glicina	T
	valina	alanina	Ácido aspártico	glicina	do
	valina	alanina	Ácido glutamico	glicina	UNA
	valina	alanina	Ácido glutamico	glicina	sol

Las diferencias en el código genético mitocondrial están en *cursiva*.

El código genético

Veinte aminoácidos diferentes se encuentran en las proteínas; como ADN se compone de cuatro bases nitrogenadas diferentes, obviamente, una sola base no puede especificar un aminoácido. Si dos bases eran para especificar un aminoácido, sólo habría 42 o 16 combinaciones posibles. Si, sin embargo, tres bases especifican un aminoácido entonces el número posible de combinaciones de las cuatro bases sería 43 o 64. Esto es más que suficiente para tener en cuenta todos los 20 aminoácidos conocidos y se conoce como el código genético.

Los codones de triplete

El triplete de bases de nucleótidos en el ARNm que codifica para un aminoácido particular se llama una **codón.** Cada codón triplete en códigos de secuencia para un aminoácido específico en la secuencia y por lo que el código genético es que no se solapan. El orden de los codones de triplete en un gen es conocida como la traslación **marco de lectura.**

Sin embargo, algunos aminoácidos están codificados por más de un triplete, así que el código se dice que es **degenerada (** Tabla 2.1 **).** Cada especie tRNA para un aminoácido particular tiene una secuencia de trinucleótido específico llamado el **anticodón,** que es complementario al codón del ARNm. Aunque hay 64 codones, sólo hay 30 tRNAs citoplásmicas, los anticodones de un número de los tRNAs que reconocen los codones que difieren en la posición de la tercera base, con guanina ser capaz de emparejarse con uracilo así como citosina. La terminación de la traducción del ARNm es señalado por la presencia de uno de los tres **detener** o

los codones de terminación.

El código genético del ADN mitocondrial difiere de la del genoma nuclear. Ocho de los 22 tRNAs son capaces de reconocer los codones que se diferencian sólo en la tercera base del codón, 14 puede reconocer pares de codones que son idénticos en las dos primeras bases, con una purina o una pirimidina para la tercera base, y el otro cuatro codones que actúan como codones de parada (véase Tabla 2.1).

Regulación de la expresión génica

Muchos procesos celulares, y por tanto los genes que se expresan, son comunes a todas las células, por ejemplo, proteínas ribosomales, cromosómicas y el citoesqueleto, constituyendo lo que son llamó al **los genes de limpieza.** Algunas células expresan grandes cantidades de una proteína específica en determinados tejidos o en momentos específicos en el desarrollo, tales como la hemoglobina en los glóbulos rojos (pag. 154). Este control diferencial de la expresión génica puede ocurrir en una variedad de etapas.

Control de la transcripción

El control de la transcripción puede ser afectada de forma permanente o reversible por una variedad de factores, tanto del medio ambiente (por ejemplo, hormonas) y (señalización de células) genética. Esto ocurre a través de un número de diferentes mecanismos que incluyen moléculas de señalización que se unen a secuencias reguladoras en el ADN conocidas como **elementos de respuesta,** receptores intracelulares conocidos como **Los receptores nucleares de hormonas,** y receptores para ligandos específicos en la superficie celular que participan en el proceso de **transducción de señales.**

Todos estos mecanismos en última instancia, afectar a la transcripción a través de la unión de los factores de transcripción generales a cortos elementos promotores de ADN específicos localizados dentro de 200 pb 5 ' o **río arriba** de la mayoría de genes eucariotas en el núcleo llamado **región promotora** que conduce a la activación de la ARN polimerasa (Figura 2.10). Los promotores se pueden clasificar ampliamente en dos tipos, TATA box-que contiene y rica en GC. La caja TATA, que es aproximadamente 25 pb aguas arriba del sitio de inicio de la transcripción, está implicada en la iniciación de la transcripción en un nivel basal constitutiva y las mutaciones en que puede conducir a la alteración del sitio de inicio de la transcripción. El cuadro de GC, que es aproximadamente 80 pb aguas arriba, aumenta el nivel basal de la actividad transcripcional de la caja TATA.

Los elementos reguladores en la región promotora se dice que son **cis-actuación,** es decir, que sólo afectan a la expresión del gen adyacente en el mismo dúplex de ADN, mientras que los factores de transcripción se dice que son **que actúan en trans,** que actúa sobre ambas copias de un gen en cada cromosoma se sintetizó a partir de genes que se encuentran a una distancia. secuencias de ADN que aumentan la actividad transcripcional, tales como las cajas GC y CAAT, se conocen como potenciadores. También hay elementos reguladores negativos o **silenciadores** que la transcripción de inhibición. Además, hay secuencias cortas de ADN, habitualmente de 500 pb a 3 kb en tamaño y conocidos como **elementos de contorno,** que bloquean o inhiben la influencia de los elementos reguladores de los genes adyacentes.

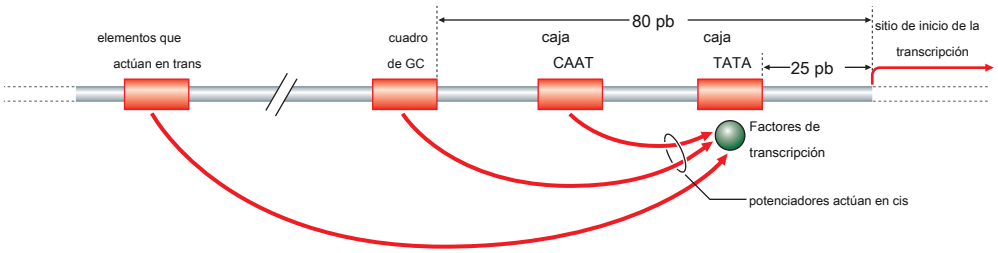


FIGURA 2.10 Representación esquemática de los factores que regulan la expresión génica.

Factores de transcripción

Un número de genes codifican proteínas implicadas en la regulación de la expresión génica. Han de unión a ADN actividad a secuencias de nucleótidos cortas, normalmente mediada a través de motivos de proteínas helicoidales, y se conocen como **factores de transcripción.** Estas proteínas reguladoras de genes tienen un dominio de activación transcripcional y un dominio de unión a ADN. siendo Hay cuatro tipos de dominio de unión a ADN, el más común el **hélice-giro-hélice,** compuesto por dos α hélices conectadas por una cadena corta de aminoácidos que componen el 'giro'. Los otros tres son los tipos **dedo de zinc, cremallera de leucina,** o **hélice-bucle-hélice** motivos, por lo nombran como consecuencia de las características estructurales específicas.

Control post-transcripcional de la expresión génica

Regulación de la expresión de la mayoría de genes se produce a nivel de la transcripción, pero también puede ocurrir en los niveles de procesamiento del ARN, el transporte de ARN, degradación del ARNm y la traducción. Por ejemplo, el G a una variante en la posición 20210 en el 3 '
región no traducida del gen de la protrombina aumenta la estabilidad del transcrito de ARNm, dando como resultado los niveles de protrombina en plasma más altas.

Control de RNA mediada de la Expresión Génica

silenciamiento de ARN mediada fue descrita por primera vez en la década de 1990, pero es sólo recientemente que su papel clave en el control de la expresión del gen post-transcripcional ha sido tanto reconocido y explotado (ver capítulo 15). ARN de interferencia pequeños (siRNAs) se descubrieron en 1998 y son las moléculas efectoras de la vía de la interferencia de ARN (RNAi). Estos ARN cortos de doble cadena (21 a 23 nucleótidos) se unen a ARNm de una manera específica de la secuencia y el resultado en su degradación a través de una que contiene ribonucleasa-ARN complejo de silenciamiento inducido (RISC). Los microARN (miARN) también se unen a ARNm de una manera específica de la secuencia. O bien puede provocar la escisión endonucleolítica del ARNm o actúan mediante el bloqueo de la traducción.

Las isoformas alternativas

La mayoría (~ 95%) los genes humanos se someten **splicing alternativo** y por lo tanto codificar más de una proteína. **poliadenilación alternativa** genera aún más la diversidad. Algunos genes tienen más de un promotor, y estos **alternativa** promotores pueden resultar en isoformas específicas de tejido. El empalme alternativo de los exones también se observa con los exones individuales presentes en sólo algunas isoformas. El grado de corte y empalme alternativo en los seres humanos se puede inferir de la constatación de que el genoma humano incluye sólo aproximadamente

20.000 genes, un número mucho menor que la predicción original de más de 100.000.

Dirigida por ARN ADN Síntesis

El proceso de la transferencia de la información genética del ADN al ARN a la proteína ha sido llamado el **dogma central.** Se creía inicialmente que la información genética se transfirió sólo de ADN a ARN y de allí se traduce en proteína. Sin embargo, hay evidencia a partir del estudio de ciertos tipos de virus-retrovirus-que la información genética de vez en cuando puede fluir en la dirección inversa, a partir de ARN a ADN (pag. 178). Esto se conoce como **Dirigida por ARN síntesis de ADN.** Se ha sugerido que las regiones de DNA en células normales sirven como moldes para la síntesis de RNA, que a su vez actúa entonces como una plantilla para la síntesis de ADN que luego se integra en el ADN nuclear de otras células. La homología entre las secuencias de oncogenes humanos y retrovirales podría reflejar este proceso (pag. 179), Que podría ser un enfoque terapéutico importante para el tratamiento de la enfermedad hereditaria en los seres humanos.

Las mutaciones

UNA **mutación** se define como una alteración heredable o cambios en el material genético. Las mutaciones conducen la evolución, pero también pueden ser patógenos. Las mutaciones pueden surgir a través de la exposición a agentes mutagénicos (pag. 21), Pero la gran mayoría se producen espontáneamente a través de errores en la replicación y reparación del ADN. Variantes de secuencia sin ningún efecto evidente sobre fenotipo puede denominarse polimorfismos.

Las mutaciones somáticas puede causar la enfermedad en la edad adulta, tales como el cáncer, pero no puede ser transmitido a la descendencia. Una mutación en tejido gonadal o una gameto se puede transmitir a las generaciones futuras a menos que afecte la fertilidad o la supervivencia hasta la edad adulta. alelos perjudiciales de todo tipo constituyen la denominada carga genética de la población. También hay ejemplos raros de 'mutación hacia atrás' en pacientes con trastornos recesivos. Por ejemplo, reversión de mutaciones deletéreas heredados se ha demostrado en células fenotípicamente normales presentes en un pequeño número de pacientes con anemia de Fanconi.

Tipos de mutación

Las mutaciones pueden variar de sustituciones de bases individuales, a través de inserciones y deleciones de bases individuales o múltiples a la pérdida o ganancia de cromosomas enteros (Tabla 2.2). sustituciones de bases son los más frecuentes (Tabla 2.3) Y las mutaciones sin sentido representan casi la mitad de todas las mutaciones. Una nomenclatura estándar para describir las mutaciones (Tabla 2.4) Ha sido acordado (véase http: // varnomen.hgvs.org/). Ejemplos de anomalías cromosómicas se discuten en Capítulo 3 .

sustituciones

UNA **sustitución** es la sustitución de un solo nucleótido por otro. Estos son el tipo más común de mutación. Si el

Tabla 2.2 Las clases principales, grupos y tipos de mutaciones y efectos sobre proteínas Producto

Clase	Grupo	Tipo	Efecto sobre la proteína del producto
sinónimo de sustitución		Silencio *	ácido amino Same
	no sinónimos	missense *	ácido puede amino alterado afectar la función de proteínas o la estabilidad
		Disparates *	Codón de parada-pérdida de la función o expresión debido a la degradación de mRNA
		sitio de empalme	Aberrante omisión de corte y empalme exón-intrón o retención
		Promotor	expresión de genes alterados
		Enhancer	expresión de genes alterados
Supresión	Múltiplo de 3 (codón)		Deleción en marco de uno o más ácido (s) amino: puede afectar a la función de proteínas o la estabilidad
	No es múltiplo de 3	frameshift	Probabilidades de resultar en la terminación prematura con la pérdida de la función o expresión
	gran deleción	la deleción del gen parcial	Puede resultar en la terminación prematura con la pérdida de la función o expresión
		la deleción del gen entero	La pérdida de expresión
Inserción	Múltiplo de 3 (codón)		En-bastidor de inserción de uno o más ácido (s) amino: puede afectar a la función de proteínas o la estabilidad
	No es múltiplo de 3	frameshift	Probabilidades de resultar en la terminación prematura con la pérdida de la función o expresión
	inserción grande	la duplicación de genes parcial puede resultar en la terminación prematura con pérdida de función o expresión	
		Whole la duplicación de genes pueden tener un efecto debido al aumento de la dosis génica	
	La expansión de repetición de trinucleótidos	mutación dinámica	expresión de genes alterados o estabilidad de la proteína alterada o función

* Algunos han sido demostrado que causa aberrantes de empalme.

Tabla 2.3 Frecuencia de los diferentes tipos de mutaciones

Tipo de mutación	Porcentaje del total
Sin sentido o sin sentido	56
empalme	10
Regulador	2
Pequeñas deleciones, inserciones o indeles *	24
delecciones o inserciones	7
Otros (reordenamientos complejos o variaciones de repetición)	< 1

Los datos de http://www.hgmd.org .

* Indeles son mutaciones que implican tanto una inserción y una deleción de nucleótidos.

sustitución implica la sustitución por el mismo tipo de nucleótido-una pirimidina por una pirimidina (C para T o *viceversa)* o una purina por una purina (A para G o *viceversa);* esto se denomina una **transición.** La sustitución de una pirimidina por una purina o *viceversa* que se denomina una transversión. Las transiciones se producen con más frecuencia que **transversiones.** Esto puede ser debido a la frecuencia relativamente alta de C a T transiciones, que es probable que sea el resultado de la citosina y guanina nucleótidos que ocurren juntos, o lo que se conoce como dinucleótidos CpG (p representa el fosfato) con frecuencia ser metilado en el ADN genómico con desaminación espontánea de metilcitosina ellos convertir a timina. dinucleótidos CpG se han denominado 'puntos calientes' para la mutación.

supresiones

Una deleción implica la pérdida de uno o más nucleótidos. Si esto ocurre en las secuencias de codificación y consiste en uno, dos, o más nucleótidos que no son un múltiplo de tres, se interrumpirá el marco de lectura. deleciones más grandes pueden resultar en deleciones de genes parciales o enteros y pueden surgir a través de entrecruzamiento desigual entre secuencias de repetición (por ejemplo, neuropatía hereditaria con responsabilidad a parálisis por presión; ver pag. 275).

Las inserciones

Un **inserción** implica la adición de uno o más nucleótidos en un gen. De nuevo, si una inserción se produce en una secuencia de codificación e implica una, dos, o más nucleótidos que no son un múltiplo de tres, vaya a interferir con el marco de lectura. Grandes inserciones pueden también resultar de entrecruzamiento desigual (por ejemplo, hereditaria sensorial y motor neuropatía tipo 1a; ver pag. 275) O la inserción de elementos transponibles (pag. 14). En 1991, la expansión de secuencias de repetición de trinucleótidos fue identificado como un mecanismo mutacional. Un número de un solo gen

Tabla 2.4 Mutación Nomenclatura: Ejemplos de gen CFTR Las mutaciones

Tipo de mutación	nucleótido	Designación de proteínas	Descripción consecuencia
missense	c.482G> A	p.Arg117His	Arginina a histidina
Disparates	c.1756G> T	p.Gly542X	Glicina para detener
empalme	c.621 + 1G> T		Empalme de donantes sitio de mutación
Supresión (1 pb)	c.1078T	p.Val358TyrfsX11	Mutacion con desplazamiento de la pauta de lectura
Supresión (3 pb)	c.1652_1654delCTT	p.Phe508del	Deleción en marco de la fenilalanina
Inserción	c.3905_3906insT	p.Leu1258PhefsX7	Mutacion con desplazamiento de la pauta de lectura

Las mutaciones se pueden designar de acuerdo con la secuencia genómica o de ADNc (ARNm) y se prefijan por 'g'. o 'c.', respectivamente. La primera base del codón de inicio (ATG) es c.1. Sin embargo, por razones históricas, este no es siempre el caso, y la primera base de la *CFTR* cDNA es en realidad el nucleótido 133.

trastornos Posteriormente se han demostrado estar asociados con expansiones de repetición (triplete Tabla 2.5). Estos se describen como **mutaciones dinámicas** debido a que la secuencia de repetición se vuelve más inestable a medida que se expande en tamaño. El mecanismo por el cual la amplificación o expansión de la repetición de triplete se produce secuencia no está claro en la actualidad. repeticiones de tripletes por debajo de una cierta longitud para cada trastorno se transmiten fielmente y de manera estable en la mitosis y la meiosis. Por encima de un cierto número de repeticiones para cada trastorno, que son más propensos a transmitir de forma inestable, por lo general con un aumento o disminución en el número de repeticiones. Una variedad de posibles explicaciones se ha ofrecido en cuanto a cómo se produce el aumento del número de repetición de triplete. Estos incluyen entrecruzamiento desigual o intercambio de cromátidas hermanas desigual (ver capítulo 17) En no replicantes de ADN, y deslizado hebra mispairing y polimerasa deslizamiento en la replicación de ADN.

expansiones de repetición de triplete suelen tener lugar durante un número de generaciones dentro de una familia, proporcionando una explicación de algunos aspectos inusuales de patrones de herencia, así como posiblemente la base del fenómeno anteriormente explicada de anticipación (pag. 75).

Los mecanismos exactos por los que repiten las expansiones causa de la enfermedad no se comprenden completamente. repeticiones de trinucleótidos inestables pueden estar dentro de codificación o regiones no codificantes de genes y por lo tanto variar en sus mecanismos patogénicos. La expansión de la repetición de CAG en la región codificante de la *HTT* gen y algunos *SCA* genes da como resultado una proteína con un tracto de poliglutamina alargada que forma agregados tóxicos dentro de ciertas células, causando la enfermedad de Huntington o ataxia espinocerebelosa. En frágil X la expansión de repetición CGG en el 5 ' región no traducida (UTR) se traduce en la metilación de las secuencias de promotor y la falta de expresión de la *FMR1* proteína. En la distrofia miotónica (MD) se piensa que una ganancia de la función de mecanismo de ARN resultados tanto de la expansión CTG en el 3 ' UTR del

DMPK (Tipo 1 MD) y la expansión CCTG dentro del intrón 1 de la *CNBP* gen (anteriormente *ZNF9;* escriba 2 MD). Las transcripciones expandido se unen proteínas reguladoras de empalme para formar complejos de ARN-proteína que se acumulan en los núcleos de las células. La interrupción de estos reguladores de empalme provoca procesamiento anormal de desarrollo donde isoformas embrionarias de la proteínas resultantes se expresan en tejidos distrofia miotónica adultos. Las proteínas inmaduras luego se parecen causar las características clínicas comunes a ambas enfermedades (pag. 285). El espectro de mutaciones de expansión de repetición también incluye una expansión dodecámero repetición corriente arriba del gen cistatina B que causa la epilepsia progresiva mioclono (EPM1) y una expansión pentanucleotide repetición en el intrón 9 del *ATXN10* gen se muestra en las familias con ataxia espinocerebelosa tipo 10. ataxia espinocerebelosa es un trastorno extremadamente heterogénea y, además de las mutaciones dinámicas mostradas en Tabla 2.5 , Mutaciones sin repetición de expansión han sido reportados en cuatro genes adicionales.

Efectos estructurales de mutaciones en la proteína

Las mutaciones también pueden subdividirse en dos grupos principales de acuerdo con el efecto sobre la secuencia de polipéptido de la proteína codificada, siendo cualquiera *sinónimo* o *no sinónimos.*

Las mutaciones sinónimas o Silencio

Si una mutación no altera el producto de polipéptido del gen, se denomina una **sinónimo o mutación silenciosa.** Una única sustitución de pares de bases, en particular si ocurre en la tercera posición de un codón debido a la degeneración del código genético, a menudo se traducirá en otro triplete que codifica para el mismo aminoácido sin alteración de las propiedades de la proteína resultante .

Las mutaciones no sinónimas

Si una mutación conduce a una alteración en el polipéptido codificado, se conoce como una **mutación no sinónima.** mutaciones no sinónimas se observan a ocurrir con menos frecuencia que las mutaciones sinónimas. sinónimo mutaciones son selectivamente neutral, mientras que es probable que resulte en función anormal, que normalmente se asocia con la enfermedad, o la letalidad, que tiene una desventaja selectiva evidente alteración de la secuencia amino-ácido del producto de proteína de un gen.

mutaciones no sinónimas pueden ocurrir en una de tres maneras principales.

Tabla 2.5 Los ejemplos de las enfermedades derivadas de la repetición Expansiones

Enfermedad (gen)	Secuencia de repetición	Rango normal (repeticiones)	Rango patógena (repeticiones)	Repita Localización
Enfermedad de Huntington (*HTT)*	CAG	9-35	36-100	Codificación
Distrofia miotónica tipo 1 (*DMPK)*	CTG	5-35	50-4000	3 ' UTR
Distrofia miotónica tipo 2 (*CNBP)*	CCTG	11-26	75-> 11000	intrón 1
El sitio X frágil A (*FMR1)*	CGG	10-50	200-2000	5 ' UTR
enfermedad de Kennedy (*ARKANSAS)*	CAG	13-30	40-62	Codificación
ataxia espinocerebelosa 1 (*ATXN1)*	CAG	6-36	39-80	Codificación
ataxia espinocerebelosa 2 (*ATXN2)*	CAG	13-31	32-79	Codificación
enfermedad de Machado-Joseph / ataxia espinocerebelosa 3 (*ATXN3)*	CAG	14-44	52-86	Codificación
ataxia espinocerebelosa 6 (*CACNA1A)*	CAG	4-18	19-33	Codificación
ataxia espinocerebelosa 7 (*SCA7)*	CAG	7-17	38-220	Codificación
ataxia espinocerebelosa 8 (*ATXN8)*	CTG	15-50	71-1.300	3 ' UTR
ataxia espinocerebelosa 10 (*ATXN10)*	ATTCT	10-29	400-4500	intrón 9
ataxia espinocerebelosa 12 (*PPP2R2B)*	CAG	7-32	51-78	5 ' UTR
ataxia espinocerebelosa 17 (*TBP)*	CAG	25-44	47-63	Codificación
atrofia Dentatorubral-palidoluisiana (*ATN1)*	CAG	7-23	53-88	Codificación
La ataxia de Friedreich (*FXN1)*	GAA	5-30	70-> 1000	intrón 1
El sitio de X frágil E (*AFF2)*	CCG	6-25	> 200	Promotor
distrofia muscular óculo-faríngea (*PABPN1)*	GCG	6	8-13	Codificación

UTR, región no traducida.

missense

Una única sustitución de pares de bases puede dar como resultado que codifica para un aminoácido diferente y la síntesis de una proteína alterada, un denominado **missense** mutación. Si, serán alterados los códigos de mutación para un aminoácido que es químicamente diferente, por ejemplo tiene una carga diferente de la estructura de la proteína. Esto se denomina una **sustitución no** y puede conducir a una reducción bruta, o incluso una pérdida completa, de la actividad biológica. Mutaciones de un solo par de bases puede conducir a cualitativo en lugar de los cambios cuantitativos en la función de una proteína, de tal manera que conserva su actividad biológica normal (por ejemplo, actividad enzimática) pero difiere en características tales como su movilidad en la electroforesis, su pH óptimo, o su estabilidad de manera que se rompe con mayor rapidez hacia abajo *en vivo.* Muchas de las hemoglobinas anormales (pag. 156) Son el resultado de mutaciones sin sentido.

Algunos individuales sustituciones de pares de bases resultan en la sustitución de un aminoácido diferente que es químicamente similar, y puede tener ningún efecto funcional. Estos se denominan **conservador** sustituciones.

Disparates

Una sustitución que conduce a la generación de uno de los codones de parada (ver Tabla 2.1) Dará lugar a la terminación prematura de la traducción de una cadena peptídica, o lo que se denomina una **disparates** mutación. En la mayoría de los casos, la cadena más corta es poco probable que retienen la actividad biológica normal, particularmente si la terminación resultado en la pérdida de un dominio funcional importante (s) de la proteína de codones. transcritos de ARNm que contienen codones de terminación prematuros son frecuentemente degradan por un proceso conocido como **absurdo mediada por la decadencia.** Esta es una forma de vigilancia de ARN que se cree que han evolucionado para proteger el cuerpo de las posibles consecuencias de proteínas truncadas que interfieren con la función normal.

frameshift

Si una mutación implica la inserción o deleción de nucleótidos que no son un múltiplo de tres, vaya a interferir con el marco de lectura y constituyen lo que se conoce como una **marco de lectura** mutación. La secuencia de aminoácidos de la proteína posterior a la mutación no se parece a la secuencia normal y puede tener un efecto adverso sobre su función. La mayoría de las mutaciones de cambio como resultado un codón de parada prematuro aguas abajo de la mutación. Esto puede conducir a la expresión de una proteína truncada, a menos que el ARNm se degrada por descomposición mediada por el antisentido.

Las mutaciones en el ADN Noncoding

Las mutaciones en las secuencias de promotor, potenciadores u otras regiones reguladoras pueden afectar el nivel de la expresión génica. Con nuestro nuevo conocimiento del papel del ARN de interferencia en la expresión génica, se ha hecho evidente que las mutaciones en los sitios de unión de miRNA o siRNA dentro UTRs también pueden dar lugar a la enfermedad.

Las mutaciones de empalme

Las mutaciones del donante altamente conservada de empalme (GT) y los sitios de corte y empalme aceptor (AG) (pag. 15) Suele resultar en corte y empalme aberrante. Esto puede resultar en la pérdida de la secuencia de codificación (la omisión de exón) o la retención de la secuencia intrónica, y puede dar lugar a mutaciones de desplazamiento del marco. **empalme críptico** sitios, que se asemejan a la secuencia de un sitio de empalme auténtico, pueden ser activados cuando se mutan los sitios de empalme conservadas. Además, las sustituciones de bases resultante en aparente silencio, de sentido erróneo, y mutaciones sin sentido pueden causar corte y empalme aberrante a través de mutaciones de **exón potenciador de empalme** secuencias. se requieren Estas secuencias ricas en purina para el corte y empalme correcto de exones con secuencias de consenso de empalme de sitio débiles.

Efectos funcionales de las mutaciones en la proteína

Las mutaciones ejercen su efecto fenotípico de una de dos maneras, ya sea a través de la pérdida o ganancia de función.

Las mutaciones de pérdida de función

Pérdida de función mutaciones pueden resultar en una actividad reducida o pérdida completa del producto génico. El primero puede ser el resultado de una actividad reducida o de disminución de la estabilidad del producto génico y se conoce como una **hypomorph,** siendo este último conocido como un **alelo nulo** o **amorfo.** Las mutaciones de pérdida de función que implican enzimas son generalmente heredan de forma autosómica o manera recesiva ligada al cromosoma X, porque la actividad catalítica del producto del alelo normal es más que suficiente para llevar a cabo las reacciones de la mayoría de las rutas metabólicas.

Haplo-insuficiencia

Las mutaciones de pérdida de función en el estado heterocigótico en la que se denominan niveles normales de media el resultado producto génico en efectos fenotípicos **Haplo-mutaciones insuficiencia.** Las manifestaciones fenotípicas sensibles a la dosis de genes son el resultado de mutaciones que ocurren en genes que codifican para cualquiera de los receptores, o más raramente enzimas, las funciones de las cuales son la limitación de velocidad; por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar (pag. 262) Y porfiria aguda intermitente (pag. 266).

En una serie de trastornos autosómicos dominantes, la base mutacional de la anormalidad funcional es el resultado de la haploinsuficiencia en la que, como es lógico, las mutaciones homocigóticas dan lugar a efectos fenotípicos más graves; ejemplos son edema angioneurótico y la hipercolesterolemia familiar (pag. 262).

Las mutaciones con ganancia de función

Ganancia de función mutaciones, como el nombre sugiere, resultar en aumento de los niveles de expresión génica o el desarrollo de una nueva función (s) del producto del gen. El aumento de los niveles de expresión de la activación de mutaciones puntuales o aumento de la dosis de genes son responsables de un tipo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, motor hereditaria y sensorial tipo neuropatía I (pag. 275). Las mutaciones triplete repetición expandida en el gen de Huntington (*HTT)* causar cambios cualitativos en el producto del gen que dan como resultado su agregación en el sistema nervioso central que conduce a las características clínicas clásicas del trastorno (pag. 273). Las mutaciones que alteran el tiempo o tejido especificidad de la expresión de un gen también pueden ser considerados como mutaciones de ganancia offunction. Los ejemplos incluyen los reordenamientos cromosómicos que resultan en la combinación de secuencias a partir de dos genes diferentes visto con tumores específicos (pag. 180). La novela función del gen quimérico resultante hace que el proceso neoplásico.

mutaciones de ganancia de función son de herencia dominante y los raros casos de mutaciones de ganancia de función que se producen en el estado homocigótico a menudo están asociados con un fenotipo mucho más grave, que es a menudo un trastorno prenatalmente letal, para la acondroplasia ejemplo homocigotos (pp. 113-114).

Las mutaciones dominantes negativas

UNA **dominante negativo** mutación es una en la que un gen mutante en los resultados de estado heterocigótico en la pérdida de actividad de la proteína o función, como consecuencia del producto del gen mutante interferir con la función del producto del gen normal de la

alelo correspondiente. mutaciones dominantes-negativos son particularmente comunes en proteínas que son dímeros o multímeros, por ejemplo, proteínas estructurales tales como los colágenos, las mutaciones en que pueden conducir a la osteogénesis imperfecta.

Correlación genotipo-fenotipo

Muchos trastornos genéticos son bien reconocidos como siendo muy variable en gravedad o en las características particulares que se manifiestan por una persona con el trastorno (pag. 68). Los avances en genética molecular permiten cada vez más la identificación de la base mutacional de las características específicas que se producen en una persona con una enfermedad hereditaria en particular, o lo que se conoce como el fenotipo. Esto ha resultado en intentos de correlacionar la presencia de una mutación particular, que a menudo se llama el genotipo, con las características observadas en una persona con un trastorno hereditario, lo que se denomina **correlación genotipo-fenotipo.** Esto puede ser importante en el tratamiento de un paciente. Un ejemplo incluye la asociación de mutaciones en el *BRCA1* gen con el riesgo de cáncer de ovario en desarrollo, así como el cáncer de mama (pag. 192). Ejemplos particularmente notables son mutaciones en el gen del receptor tirosina quinasa *JUBILADO* que, dependiendo de su ubicación, puede conducir a cuatro síndromes diferentes que difieren en el mecanismo funcional y fenotipo clínico. mutaciones sin sentido Pérdida-offunction conducen a la falta de migración de las células neuronales-crestderived para formar los ganglios del plexo mientérico del intestino grueso, lo que conduce a la enfermedad de Hirschsprung, mientras ganancia offunction mutaciones sin sentido resultan en carcinoma de tiroides medular familiar o una de los dos tipos de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (pag. 119). Las mutaciones en el *LMNA* gen están asociadas con un espectro aún más amplio de la enfermedad (pag. 66).

Las mutaciones y Mutagénesis

mutaciones de origen natural se denominan **mutaciones espontáneas** y se cree que surgen a través de errores de azar en la división cromosómica o replicación del ADN. Los agentes ambientales que causan mutaciones son conocidos como mutágenos. Estos incluyen radiación ionizante natural o artificial y mutágenos químicos o físicos.

Radiación

Radiación ionizante incluye ondas electromagnéticas de longitud de onda muy corta (rayos X y γ- rayos) y partículas de alta energía (α partículas, β partículas, y los neutrones). Rayos X, γ- rayos, y los neutrones tienen un gran poder de penetración, pero α partículas pueden penetrar los tejidos blandos a una profundidad de sólo una fracción de un milímetro y β partículas sólo hasta unos pocos milímetros.

dosimetría es la medición de la radiación. La dosis de radiación se expresa en relación a la cantidad recibida por las gónadas porque es los efectos de la radiación sobre las células germinales en lugar de células somáticas que son importantes por lo que la transmisión de mutaciones a futuro progenie se refiere. los **dosis gonadal** de la radiación se expresa a menudo como la cantidad recibida en 30 años. Este período ha sido elegido porque se corresponde aproximadamente con el tiempo de generación en los seres humanos.

Las diversas fuentes y dosis medias anuales de los diferentes tipos de radiación ionizante natural y artificial se enumeran en Tabla 2.6 . Las fuentes naturales de radiación incluyen rayos cósmicos, radiación externa de materiales radiactivos en ciertas rocas, y la radiación interna a partir de materiales radiactivos en los tejidos. Las fuentes artificiales incluyen radiología diagnóstica y terapéutica, la exposición ocupacional y consecuencias de explosiones nucleares.

La dosis gonadal promedio de la radiación ionizante de lluvia radiactiva resultante de las pruebas de armas nucleares es menos que la de cualquiera de las fuentes de radiación de fondo. Sin embargo, la posibilidad de accidentes graves relacionados con reactores nucleares, como ocurrió en Three Mile Island en los Estados Unidos en 1979 y Chernobyl en la Unión Soviética en 1986, con efectos generalizados, siempre debe tenerse en cuenta.

Tabla 2.6 Aproximadas promedio de dosis de radiación ionizante procedente de diversas fuentes a las gónadas de la población general

Fuente de radiación	Dosis promedio por año (mSv)	Dosis media por 30 años (mSv)
Natural		
Radiación cósmica	0.25	7.5
Externo γ radiación *	1.50	45.0
Interno γ radiación	0.30	9.0
Artificial		
radiología médica	0.30	9.0
Lluvia radioactiva	0.01	0.3
Ocupacional y misceláneos	0.04	1.2
Total	2.40	72.0

Los datos de Clarke RH, Southwood TRE 1989 Los riesgos de la radiación ionizante. Nature 338: 197-198.

* Incluyendo el radón en las viviendas.

Efectos genéticos

Los experimentos con animales y plantas han demostrado que el número de mutaciones producidas por la irradiación es proporcional a la dosis: cuanto mayor es la dosis, mayor es el número de mutaciones producidas. Se cree que no existe un umbral por debajo del cual la irradiación no tiene ningún efecto, incluso la dosis más pequeña de la radiación puede resultar en una mutación. Los efectos genéticos de la radiación ionizante también son acumulativos, de manera que cada vez que una persona se expone a la radiación, la dosis recibida tiene que ser añadido a la cantidad de radiación ya recibida. El número total de mutaciones inducidas por la radiación es directamente proporcional a la dosis gonadal total.

Por desgracia, en los seres humanos que no hay manera fácil de demostrar el daño genético causado por mutágenos. Varias agencias en todo el mundo son responsables de la definición de lo que se conoce como la dosis máxima permitida de radiación. En el Reino Unido, la División de Protección Radiológica de la Agencia de Protección de la Salud informa que la exposición ocupacional no debe exceder de 15 mSv por año. Para poner esto en perspectiva, 1 mSv es aproximadamente 50 veces la dosis recibida en una sola radiografía de tórax y 100 veces la dosis recibida durante el vuelo desde el Reino Unido a España en un avión!

No hay duda de los peligros potenciales, tanto somática y germinal, de la exposición a la radiación ionizante. En el caso de la radiología médica, la dosis de radiación resultante de un procedimiento en particular tiene que ser sopesado contra el efecto beneficioso máximo para el paciente. En el caso de la exposición ocupacional a la radiación, la respuesta se encuentra en la definición de los riesgos e introducir y hacer cumplir la legislación adecuada. Con respecto a los peligros de consecuencias de accidentes nucleares y explosiones, la solución parece obvia.

Los mutágenos químicos

En los seres humanos, mutagénesis química puede ser más importante que la radiación en la producción de daño genético. Los experimentos han demostrado que ciertos productos químicos, como el gas mostaza, formaldehído, benceno, algunos colorantes básicos, y aditivos alimentarios, son mutagénicos en los animales. La exposición a sustancias químicas ambientales

Tabla 2.7 Vías de reparación del ADN, los genes y los trastornos asociados

Tipo de reparación del ADN	Mecanismo	genes	trastornos
reparación por escisión de base (BER)	La eliminación de bases anormales	*MI H*	Cáncer colonrectal
la reparación por escisión de nucleótidos (NER)	La eliminación de los dímeros de timina y grandes aductos químicos	*XP*	Xeroderma pigmentoso
reparación postreplication	La eliminación de doble filamento se rompe por recombinación homóloga o unión de extremos no homólogos	*Oficina nacional de normas* *BLM* *BRCA1 / 2*	síndrome de rotura de Nijmegen síndrome de Bloom Cáncer de mama
desajuste de reparación (MMR)	Corrige bases mal apareadas causados por errores en la replicación del ADN	***MSH* y *MLH***	**El cáncer colorrectal (HNPCC)**

HNPCC, sin poliposis hereditario del cáncer colorrectal.

puede resultar en la formación de aductos de ADN, roturas cromosómicas, o aneuploidía. En consecuencia, todos los nuevos productos farmacéuticos están sujetos a una batería de pruebas de mutagenicidad que incluyen tanto *in vitro* y *en vivo* Los estudios en animales.

reparación del ADN

La aparición de mutaciones en el ADN, si se deja sin reparar, tendría graves consecuencias para el individuo y para las generaciones posteriores. La estabilidad del ADN depende de la continua **la reparación del ADN** por un número de diferentes mecanismos (Tabla 2.7). Algunos tipos de daño en el ADN se pueden reparar directamente. Los ejemplos incluyen la desalquilación de O^6- guanina alquilo o la eliminación de los dímeros de timina por fotorreactivación en las bacterias. La mayoría de los mecanismos de reparación de ADN implican la escisión de la cadena de ADN por una endonucleasa, la eliminación de la región dañada por una exonucleasa, la inserción de nuevas bases por la ADN polimerasa de la enzima, y el sellado de la ruptura por ADN ligasa.

la reparación por escisión de nucleótidos quita dímeros de timina y grandes aductos químicos. Es un proceso complejo que implica más de 30 proteínas que eliminan fragmentos de aproximadamente 30 nucleótidos. Las mutaciones en al menos ocho de los genes que codifican estas proteínas pueden causar xeroderma pigmentoso (pag. 252), Caracterizado por la extrema sensibilidad a la luz ultravioleta y una alta frecuencia de cáncer de piel. Un conjunto diferente de enzimas de reparación se utiliza para escindir bases anormales individuales (**base de reparación por escisión),**

con mutaciones en el gen que codifica la ADN glicosilasa MYH recientemente haber sido demostrado que causa una forma autosómica recesiva de cáncer colorrectal (pag. 191).

de origen natural especies reactivas de oxígeno y la radiación ionizante induce la rotura de cadenas de ADN. roturas de doble cadena dan lugar a roturas cromosómicas que pueden ser letales si no se repara. **reparación postreplication** se requiere para corregir doublestrand pausas y por lo general implica la recombinación homóloga con una molécula de ADN hermana. Los genes humanos implicados en esta ruta incluyen *NBS, BLM,* y *BRCA1 / 2,* mutado en el síndrome de rotura de Nijmegen, síndrome de Bloom (pag. 250), Y el cáncer de mama hereditario (pag. 192), Respectivamente. Alternativamente, los extremos rotos pueden reunieron por endjoining no homóloga, que es una vía propenso a errores.

desajuste de reparación (MMR) corrige bases mal apareadas introducidos durante la replicación del ADN. Las células defectuosas en MMR tienen muy altas tasas de mutación (hasta 1000 veces mayor de lo normal). Las mutaciones en al menos seis genes MMR diferentes causan cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC; ver pag. 222). A pesar de que las vías de reparación del ADN han evolucionado para corregir el daño del ADN y por lo tanto proteger a la célula de las consecuencias perjudiciales de las mutaciones, algunas mutaciones surgen de la

Los intentos de celulares para tolerar daños. Un ejemplo es la síntesis de ADN translesion, en el que la maquinaria de replicación de ADN no pasa por los sitios de daño de ADN, lo que permite la replicación del ADN normal y la expresión de genes para proceder corriente abajo. La enfermedad humana también puede ser causada por la respuesta celular al daño del ADN defectuoso. Las células tienen rutas de señalización complejos que permiten la detención del ciclo celular para proporcionar un aumento de tiempo para la reparación del ADN. Si el daño del ADN es irreparable, la célula puede iniciar la muerte celular programada **(apoptosis).** La proteína ATM está implicado en la detección de daños en el ADN y ha sido descrito como el 'guardián del genoma'. Las mutaciones en el *Cajero automático* gen causa ataxia telangiectasia (ver pag. 173), Caracterizada por hipersensibilidad a la radiación y un alto riesgo de cáncer.

OTRAS LECTURAS

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al., 2014. La biología molecular de la célula, sexta ed. Garland, Londres.

Muy accesible, bien escrito, y profusamente ilustrado el texto completo de la biología molecular con> 170 películas narradas.

Dawkins, R., 1989. El gen egoísta, 3ª ed. Oxford University Press, Oxford.

Una, el concepto controvertido interesante.

Fuego, A., Xu, S., Montgomery, MK, et al., 1998. potentes y específicos interferencia genética por ARN de doble cadena en *Caenorhabditis elegans.* Nature 391, 806-811.

papel de la señal que describe el descubrimiento de RNAi.

Lewin, B., 2014. Genes XI, 11 ed. Oxford University Press, Oxford.

La décima edición de este excelente libro de texto de biología molecular con los diagramas de colores y figuras. Es difícil de mejorar.

Mettler, FA, Upton, AC, 2008. efectos médicos de la radiación ionizante, tercera ed. Saunders, Philadelphia.

Buena visión general de todos los aspectos de las consecuencias médicas de la radiación ionizante.

Schull, WJ, Neel, JV, 1958. La radiación y la proporción de sexos en el hombre. La proporción de sexos entre los hijos de los sobrevivientes de los bombardeos atómicos sugiere indujo mutaciones letales ligados al sexo. Science 228, 434-438.

El informe original de una posible evidencia de los efectos de las radiaciones atómicas.

Strachan, T., Read, PA, 2010. genética molecular humana, 4ª ed. Garland Science, Londres.

Un excelente libro de texto, completa de los aspectos moleculares de la genética humana que se refiere a heredado la enfermedad en los seres humanos.

Turner, JE, 1995. Los átomos, la radiación y la protección radiológica. John Wiley, Chichester, Reino Unido.

Base de la física de la radiación, aplicaciones y efectos nocivos.

Watson, JD, Crick, FHC, 1953. Estructura molecular de ácidos nucleicos-una estructura para el ácido desoxirribonucleico. Naturaleza 171, 737-738.

Los conceptos en este documento, presentado en poco más de una página, dieron lugar a los autores recibieron el Premio Nobel!

ELEMENTOS

1 La información genética se almacena en el ADN (desoxirribonucleico ácido) como una secuencia lineal de dos tipos de nucleótidos, las purinas (adenina [A] y guanina [G]) y las pirimidinas (citosina [C] y timina [T]), unidos por una cadena principal de fosfato de azúcar.

2 Una molécula de ADN se compone de dos cadenas antiparalelas celebradas en una doble hélice mediante enlaces de hidrógeno entre los pares de bases A-T complementaria G-C y.

3 la replicación del ADN tiene múltiples sitios de origen y es semiconservativa, cada hebra que actúa como un molde para la síntesis de una cadena complementaria.

4 Genes que codifican proteínas en organismos superiores (eucariotas) consistir de codificación (exones) y no codificantes (intrones) secciones.

5 La transcripción es la síntesis de una sola hebra copia complementaria de una cadena de un gen que se conoce como ARN mensajero (ARNm). ARN (ácido ribonucleico) difiere de la del ADN en que contiene el azúcar ribosa y la base uracilo en lugar de timina.

6 mRNA se procesa durante el transporte desde el núcleo hasta el citoplasma, eliminando las secciones no codificantes. En el citoplasma que se asocia con los ribosomas, donde (es decir, la síntesis de proteínas) se produce la traducción.

7 El código genético es 'universal' y se compone de trillizos (codones) de nucleótidos, cada uno de los cuales codifica para un aminoácido o la terminación de la síntesis de la cadena peptídica. El código es degenerado, como todos menos dos aminoácidos se especifican por más de un codón.

8 El mayor control de la expresión de genes es a nivel de la transcripción por secuencias reguladoras de ADN en la 5 ' flanqueo región promotora de los genes estructurales en eucariotas. factores de transcripción generales y específicos también están involucrados en la regulación de los genes.

9 Las mutaciones ocurren tanto de forma espontánea y como resultado de exposición a agentes mutagénicos tales como la radiación ionizante. Las mutaciones se corrigen continuamente por las enzimas de reparación del ADN.

Capítulo 3

cromosomas y División celular

Pero no demos por sentado que la vida existe más completamente en lo que comúnmente se cree que en gran lo que se piensa comúnmente pequeña.

VIRGINIA WOOLF

A nivel molecular o submicroscópico, el ADN puede ser considerada como la plantilla básica que proporciona un modelo para la formación y mantenimiento de un organismo. DNA se empaqueta en **cromosomas** y en un nivel muy simple éstas pueden considerarse como realizadas por largas cadenas enroscadas estrechamente de genes. A diferencia del ADN, los cromosomas se pueden visualizar durante la división celular usando un microscopio de luz, en las que aparecen como estructuras filiformes o "cuerpos coloreados. La palabra *cromosoma* se deriva del griego *croma (=* color) y *soma (=* cuerpo).

Los cromosomas son los factores que distinguen a una especie de otra y que permiten la transmisión de la información genética de una generación a la siguiente. Su comportamiento en la división de células somáticas en la mitosis proporciona un medio para asegurar que cada célula hija conserva su propio complemento genético completo. Del mismo modo, su comportamiento durante la formación de gametos en la meiosis permite a cada óvulo maduro y el esperma para contener un único conjunto único de genes parentales. Los cromosomas son, literalmente, los vehículos que facilitan la reproducción y el mantenimiento de una especie.

El estudio de los cromosomas y la división celular se denomina **citogenética.** Antes de la década de 1950 se pensaba, incorrectamente, que cada célula humana contiene 48 cromosomas y que el sexo humano se determinó por el número de cromosomas X presentes en la concepción. Tras el desarrollo en 1956 de las técnicas más fiables para el estudio de los cromosomas humanos, se dio cuenta de que el número correcto de cromosomas en humanos es de 46 (pag. 3) Y que la masculinidad se determina por la presencia de un cromosoma Y, independientemente del número de cromosomas X presentes en cada célula. También se dio cuenta de que las anormalidades del cromosoma número y la estructura podrían perturbar gravemente el crecimiento y desarrollo normales.

Tabla 3.1 destaca los desarrollos metodológicos que se han producido durante las últimas 5 décadas que sustentan el conocimiento actual de la citogenética humanos.

Los cromosomas humanos

Morfología

A nivel submicroscópico, los cromosomas se componen de un complejo extremadamente elaborado, compuesto de supercoils de ADN, que ha sido comparado con la red firmemente enrollado de cableado visto en un solenoide (pag. 11). Bajo el electrón cromosomas microscopio pueden ser visto para tener una morfología redondeada y bastante irregular (Figura 3.1). Sin embargo, la mayor parte de nuestro conocimiento de la estructura de los cromosomas que se ha ganado mediante microscopía de luz. Las tinciones especiales tomadas selectivamente por ADN han permitido a cada cromosoma individual a ser identificado. Estos se ven mejor durante la división celular, cuando los cromosomas se contraen al máximo y los genes constitutivos ya no pueden ser transcritos.

En este momento cada cromosoma se puede ver que consiste en dos cadenas idénticas conocidos como **cromátidas, o cromátidas hermanas,** que son el resultado de la replicación del ADN de haber tenido lugar durante la fase S (síntesis) del ciclo celular (pag. 30). Estas cromátidas hermanas se pueden ver a unir a una constricción primaria conocida como la **centrómero.** Los centrómeros consisten de varios cientos de kilobases de ADN repetitivo y son responsables para el movimiento de los cromosomas en la división celular. Cada centrómero divide el cromosoma en los brazos cortos y largos, designado p (= petite) y q ('g' = grande), respectivamente.

Tabla 3.1 Desarrollo de metodologías para Citogenética

Década	Desarrollo	Ejemplos de Aplicación
1950-1960	métodos fiables para preparaciones de cromosomas	Número de cromosomas determinó que 46 (1956) y cromosoma Filadelfia identificado como t (9; 22) (1960)
1970	Giemsa bandeo cromosómico	mapeo de *RB1* gen en el cromosoma 13q14 mediante la identificación de región cromosómica suprimido en pacientes con retinoblastoma (1976)
1990	Fluorescente hibridación in situ (FISH)	Interfase FISH para la detección rápida del síndrome de Down (1994) espectral cariotipo para el análisis de todo el cromosoma del genoma (1996)
década de 2000	CGH array	El análisis de los reordenamientos constitucionales; por ejemplo, la identificación de ~ 5 Mb supresión en un paciente con síndrome CHARGE que condujo a la identificación del gen (2004)

CARGAR, do oloboma del ojo, h defectos eart, una tresia de las coanas, r etardation del crecimiento y / o desarrollo, sol Enital y / o anormalidades urinarias, y **mi** ar anomalías y sordera.

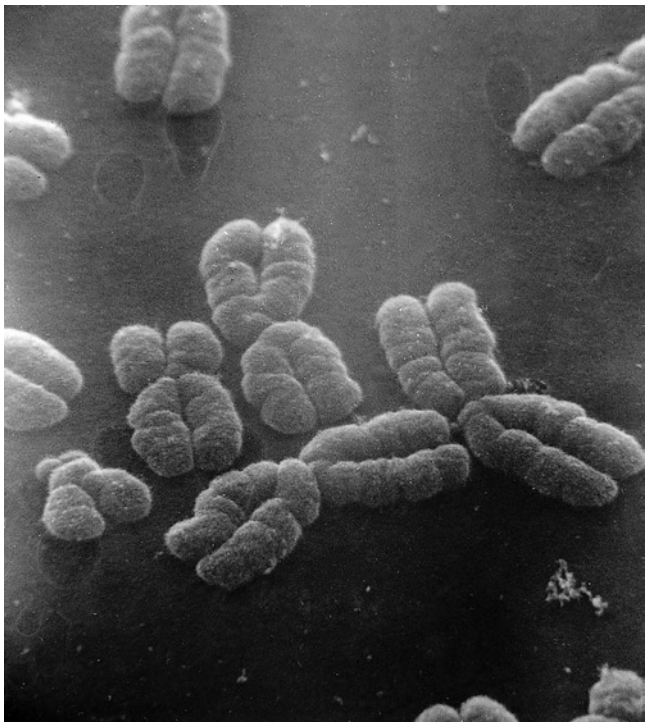


FIGURA 3.1 Micrografía electrónica de los cromosomas humanos que muestran los centrómeros y cromátidas bien definidos. (*tesy Cour- Dr. Christine Harrison. Reproducido de Harrison et al 1983 Cytogenet Cell Genet 35: 21-27; con autorización de la editorial, S. Karger, Basilea).*

La punta de cada brazo de cromosoma se conoce como el **los telómeros.** Los telómeros desempeñan un papel crucial en el sellado de los extremos de los cromosomas y el mantenimiento de su integridad estructural. Los telómeros han sido altamente conservado durante la evolución y en los seres humanos se componen de muchas repeticiones en tándem de una secuencia TTAGGG. Durante la replicación del ADN, una enzima conocida como **telomerasa sustituye a la 5 ' final de la hebra larga, que de otro modo ser progresivamente** más corto hasta una longitud crítica se alcanzó cuando la célula ya no podía dividir y así se convirtió senescente. Esto es, de hecho, parte del proceso de envejecimiento celular normal, con la mayoría de las células de ser incapaz de someterse a más de 50 a 60 divisiones. Sin embargo, en algunos tumores, aumento de la actividad de la telomerasa se ha implicado como una causa de la supervivencia celular anormalmente prolongado.

cromosomas Morfológicamente se clasifican de acuerdo a la posición del **centrómero. Si esto se encuentra en el centro, es el cromosoma metacéntrica, si el terminal es acrocéntrico, y si el centrómero está en una posición intermedia el cromosoma es submetacéntrico (** Figura 3.2 **). acrocéntricos veces tienen apéndices tallo, llamadas satélites que forma el nucléolo de la** célula en reposo interfase y contiene múltiples copias de la repetición de los genes de ARN ribosómico.

Clasificación

cromosomas individuales difieren no sólo en la posición del centrómero, sino también en su longitud total. Sobre la base de los tres parámetros de longitud, posición del centrómero, y la presencia o ausencia de los satélites, los primeros pioneros de la citogenética fueron capaces de identificar cromosomas más individuales, o al menos subdividir en grupos etiquetados de A a G en la base de la morfología general (A, 1-3; B, 4-5; C, 6-12 X; D, 13-15; E, 16-18; F, 19-20; G, 21-22 de 1 Y). En los seres humanos el núcleo de la célula normal contiene 46 cromosomas, compuestos de 22 pares de **autosomas** y un solo par de cromosomas sexuales-XX en la mujer y XY en el varón. Uno de los miembros de cada uno de estos pares se deriva de cada padre. Las células somáticas se dice que tienen una **diploide** complementar de 46 cromosomas, mientras que los gametos (óvulos y espermatozoides) tienen una **haploides** complemento de 23 cromosomas. Los miembros de un par de cromosomas se conocen como **homólogos.**

El desarrollo de bandeo cromosómico (pag. 26) habilitado reconocimiento muy precisa de cromosomas individuales y la detección de **anomalías cromosómicas sutiles. Esta técnica también reveló que cromatina,** la combinación de ADN y las proteínas histonas que comprenden cromosomas, existe **en dos formas principales. eucromatina** manchas ligera y se compone de genes que **se expresan de forma activa. A diferencia de, heterocromatina** manchas oscuramente y se compone en gran parte de ADN inactivo, no expresado, repetitivo.

Los cromosomas sexuales

Los cromosomas X e Y son conocidos como los cromosomas sexuales debido a su papel crucial en la determinación del sexo. El cromosoma X se marcó originalmente como tal debido a la incertidumbre en cuanto a su función, cuando se dio cuenta de que en algunos insectos este cromosoma está presente en algunos gametos pero no en otros. En estos insectos el macho tiene un solo cromosoma sexual (X), mientras que la hembra tiene dos (XX). En los seres humanos, y en la mayoría de los mamíferos, tanto en el macho y la hembra tienen dos cromosomas sexuales-XX en la mujer y XY en el hombre. El cromosoma Y es mucho más pequeño que el X y lleva sólo unos pocos genes de importancia funcional, más notablemente el factor **testisdetermining, conocidos como *SRY* (** pag. 109 **). Otros genes en el cromosoma Y** son conocidos por ser importante en el mantenimiento de la espermatogénesis.

En la mujer cada óvulo lleva un cromosoma X, mientras que en el macho cada espermatozoide lleva o bien un X o un cromosoma Y. Como existe la posibilidad de más o menos igual de bien un esperma portador de X o un espermatozoide Y-cojinete fertilizar un **óvulo, el número de concepciones masculinas y femeninas son aproximadamente iguales (** Figura 3.3 **).** De hecho, los bebés ligeramente más hombres que en las mujeres nacen, aunque durante la infancia y la vida adulta la proporción de sexos iguala a 1: 1.

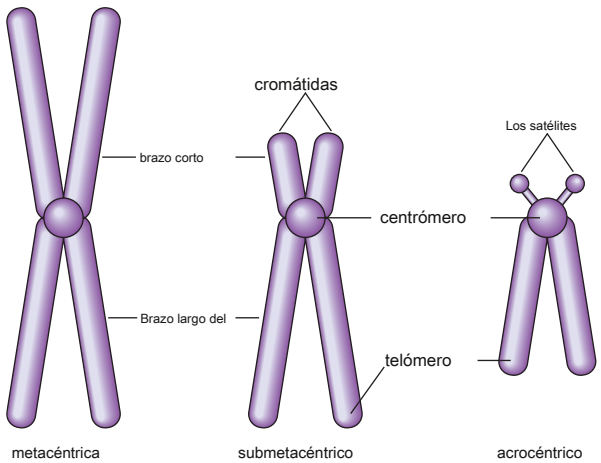


FIGURA 3.2 Morfológicamente cromosomas se describen como metacéntrica, submetacéntrico, o acrocéntrico, dependiendo de la posición del centrómero.

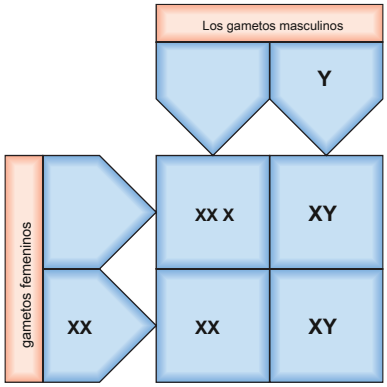


FIGURA 3.3 Punnett mostrando cuadrada las combinaciones de los cromosomas sexuales de los gametos masculinos y femeninos.

El proceso de determinación del sexo se considera en detalle más adelante (pag. 123).

Métodos de análisis de los cromosomas

En general, se cree que cada célula contiene 48 cromosomas hasta 1956, cuando Tjio y Levan concluyeron correctamente sobre la base de sus estudios que la célula somática humana normal contiene sólo 46 cromosomas (pag. 3). Los métodos que utilizan, con ciertas modificaciones, están ahora universalmente empleadas en los laboratorios citogenéticos para analizar el cromosoma constitución de un individuo, que se conoce como una **cariotipo.** Este término también se utiliza para describir una fotomicrografía de los cromosomas de un individuo, dispuestas de una manera estándar.

Preparación de cromosomas

Cualquier tejido con células nucleadas que se someten a la división vivo puede ser utilizado para el estudio de los cromosomas humanos. se utilizan linfocitos Más comúnmente circulantes de la sangre periférica, aunque las muestras para el análisis cromosómico se pueden preparar de forma relativamente fácil usando piel, médula ósea, las vellosidades coriónicas, o células del líquido amniótico (amniocitos).

En el caso de la sangre periférica (venosa), se añade una muestra a un pequeño volumen de nutrientes que contiene medio de fitohemaglutinina, que estimula los linfocitos T para dividir. Las células se cultivaron en condiciones estériles a 37 ° C durante aproximadamente 3 días, durante los cuales se dividen, y después se añade colchicina a cada cultivo. Este fármaco tiene la propiedad extremadamente útil para prevenir la formación del huso, deteniendo de este modo la división celular durante la metafase, el momento en que los cromosomas se condensan al máximo y por lo tanto más visible. solución salina hipotónica a continuación, se añade, que hace que las células de sangre para lisar y los resultados en la difusión de los cromosomas, que luego son fijos, montado sobre un portaobjetos y se tiñeron lista para el análisis (Figura 3.4).

bandeo cromosómico

Varios métodos de tinción diferentes pueden ser utilizados para identificar los cromosomas individuales sino G (**Giemsa)** bandas es más comúnmente utilizado. Los cromosomas se tratan con tripsina, que

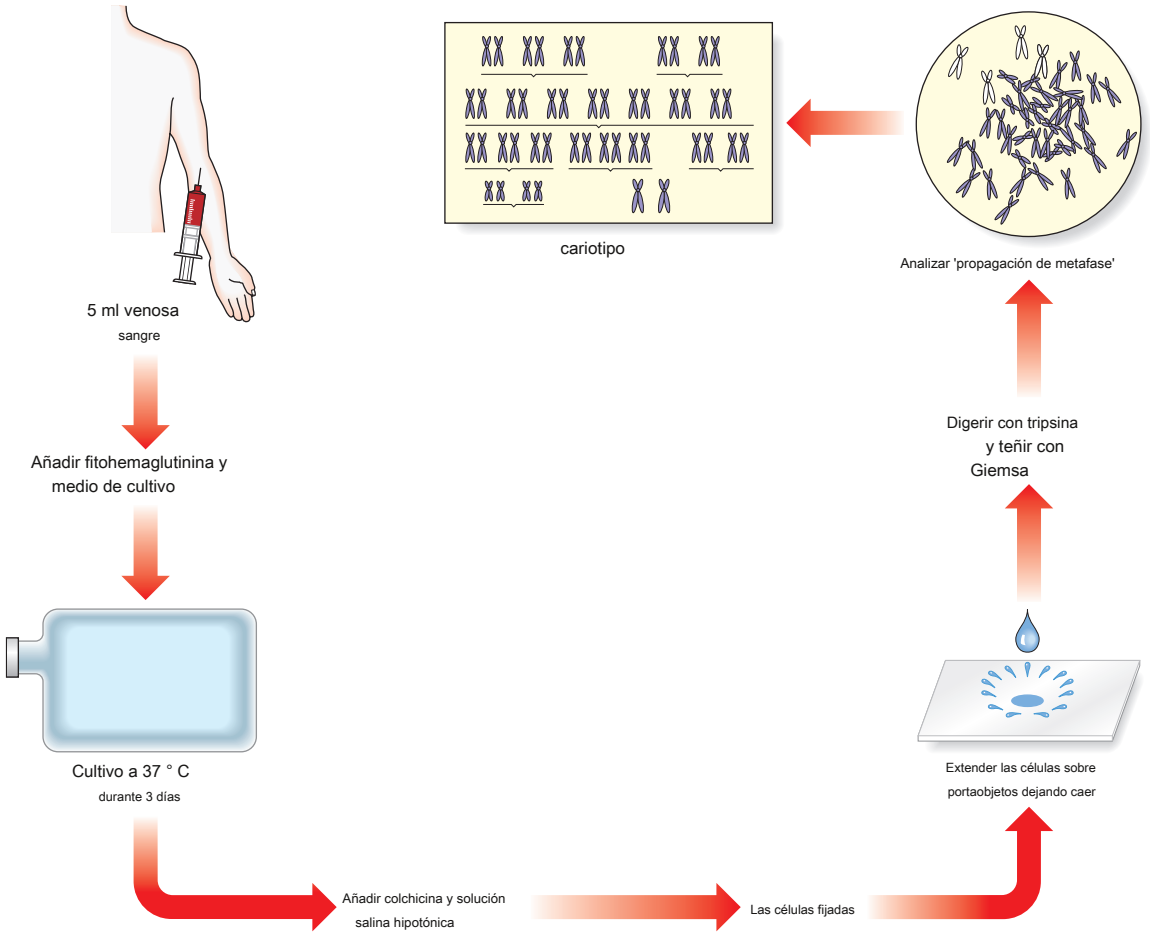


Figura 3.4 Preparación de un cariotipo.

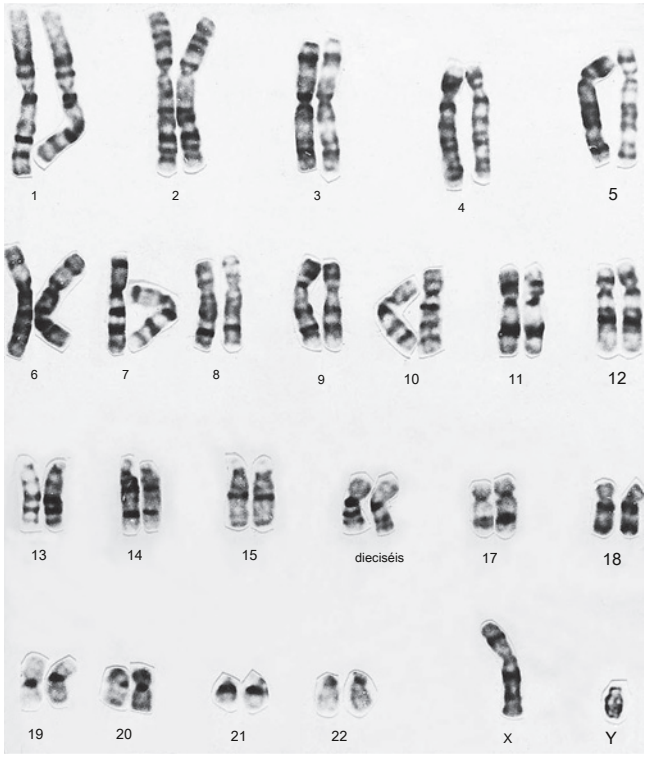


FIGURA 3.5 Un normal de G-banded cariotipo masculino.

desnaturaliza su contenido de proteínas, y después se tiñeron con un tinte de unión al ADN-también conocido como 'Giemsa'-que da cada cromosoma un patrón característico y reproducible de bandas claras y oscuras (Figura 3.5).

G bandas generalmente proporciona análisis de los cromosomas de alta calidad con aproximadamente 400 a 500 bandas por conjunto haploide. Cada una de estas bandas corresponde en promedio a aproximadamente 6.000 a 8.000 kilobases (kb) (es decir, de 6 a 8 megabases [MB]) de ADN. -Alta resolución de bandas de los cromosomas en una etapa anterior de la mitosis, tales como la profase o prometaphase, proporciona una mayor sensibilidad con hasta 800 bandas por conjunto haploide, pero es mucho más exigente técnicamente. Esto implica primero la inhibición de la división celular con un agente tal como metotrexato o timidina. se añade ácido fólico o desoxicitidina al medio de cultivo, liberando las células en mitosis. A continuación se añade colchicina en un intervalo de tiempo específico, cuando una mayor proporción de células será en prometaphase y los cromosomas no será totalmente contraído, dando un patrón más detallada de bandas.

Análisis de cariotipo

La siguiente etapa en el análisis cromosómico implica contar primero el número de cromosomas presentes en un número especificado de células, a veces conocido como **metafase se propaga,** seguido por el análisis cuidadoso del patrón de bandas de cada cromosoma individual en células seleccionadas.

El patrón de bandas de cada cromosoma es específica y se puede mostrar en la forma de un cariotipo ideales estilizada conocido como una **ideograma** (Figura 3.6). El citogenetista analiza cada par de cromosomas homólogos, ya sea directamente por mirando hacia abajo el microscopio o el uso de un sistema de captura de imágenes para fotografiar los cromosomas y disponerlas en forma de un karyogram (Figura 3.7).

La citogenética molecular

Fluorescente In-Situ La hibridación

Esta herramienta de diagnóstico combina citogenética convencional con tecnología genética molecular. Se basa en la capacidad única de una porción de ADN de cadena simple (es decir, una sonda) para hibridarse con su secuencia diana complementaria en un cromosoma en metafase, núcleo en interfase o fibra de cromatina extendida. En **hibridación fluorescente in situ (FISH),** la sonda de ADN se marca con un fluorocromo que, después de la hibridación con la muestra del paciente, permite que la región donde se ha producido la hibridación para ser visualizado usando un microscopio de fluorescencia. FISH ha sido ampliamente utilizado para fines de diagnóstico clínico durante los últimos 20 años y hay un número de diferentes tipos de sondas que se pueden emplear.

Diferentes tipos de sondas FISH

Las sondas centroméricas

Estos consisten en secuencias de ADN repetitivas que se encuentran en y alrededor del centrómero de un cromosoma específico. Eran las sondas originales utilizados para diagnóstico rápido interfase FISH de los síndromes aneuploidía comunes (trisomías 13, 18, 21; ver

pag. 236) De una muestra de diagnóstico prenatal de las vellosidades coriónicas hasta que fue sustituido por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente.

Sondas de secuencia única de cromosomas específicos de

Estos son específicos para un locus único en particular que se puede utilizar para identificar deleciones submicroscópicas y duplicaciones (Figura 3.8) causando **microdeleción** síndromes (describen en

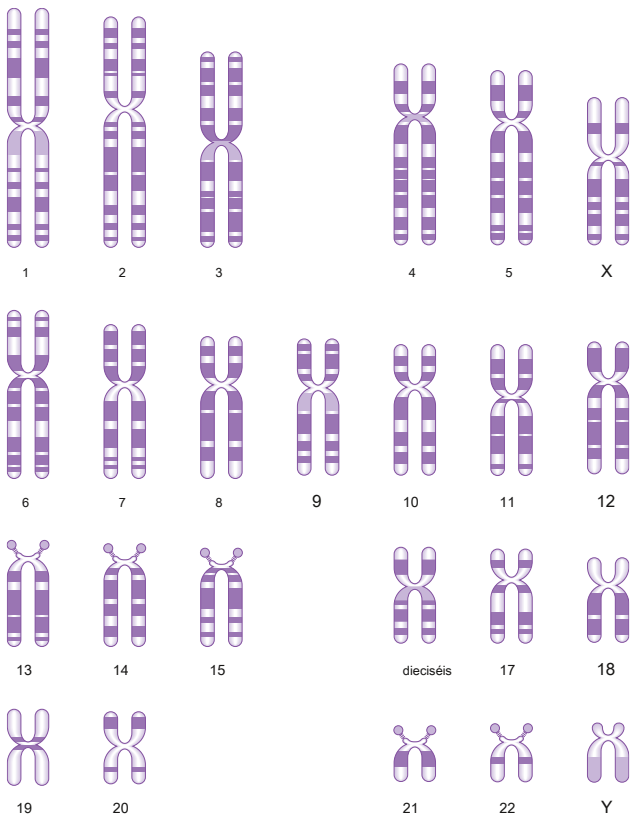


FIGURA 3.6 Un ideograma que muestra los patrones de bandas de los cromosomas individuales según lo revelado por tinción fluorescente y Giemsa.

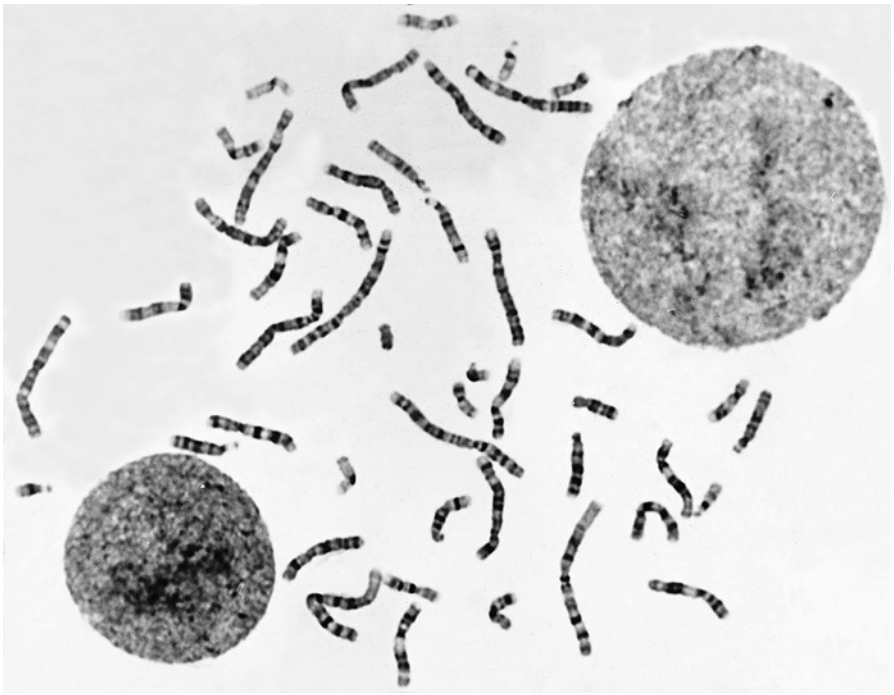


FIGURA 3.7 Una propagación de metafase G-bandas. (*Cortesía Sr. A. Wilkinson, Unidad de Citogenética, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).*

capítulo 17). Otra aplicación es el uso de una sonda de interfase FISH para identificar *HER2* sobreexpresión en tumores de mama para identificar pacientes con probabilidad de beneficiarse del tratamiento con Herceptin.

Sondas pintar toda-cromosómicas

Estos consisten en un cóctel de sondas obtenidas a partir de diferentes partes de un cromosoma particular. Cuando esta mezcla de sondas se utiliza conjuntamente en una única hibridación, todo el fluoresce cromosoma relevante (es decir, está 'pintado'). pintura cromosoma es útil para caracterizar reordenamientos complejos, tales como translocaciones sutiles (Figura 3.9), Y para la identificación del origen del material cromosómico adicional, tales como pequeños marcadores supernumerarios o anillos.

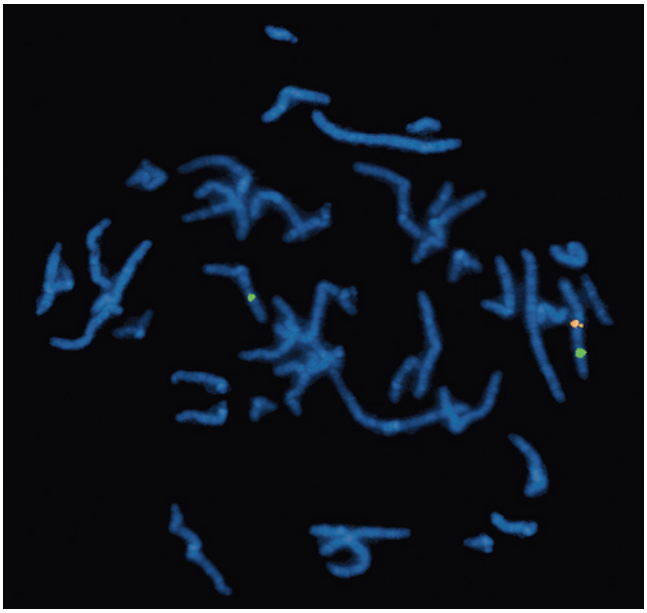


Figura 3.8 imagen metafase de Williams (*EL N)* sonda de la región (Vysis), la banda del cromosoma 7q11.23, que muestra la deleción asociada con el síndrome de Williams. El cromosoma normal tiene señales para la sonda de control (*verde)* y el *EL N* sonda del gen (*naranja),* pero el cromosoma suprimido muestra sólo la señal de la sonda control. (*Cortesía Catalina Delmege, Bristol Genética labo- ratorio, Southmead Hospital, Bristol, Reino Unido).*

nomenclatura cromosoma

Por convención cada brazo del cromosoma se divide en regiones y cada región se subdivide en bandas, la numeración siempre

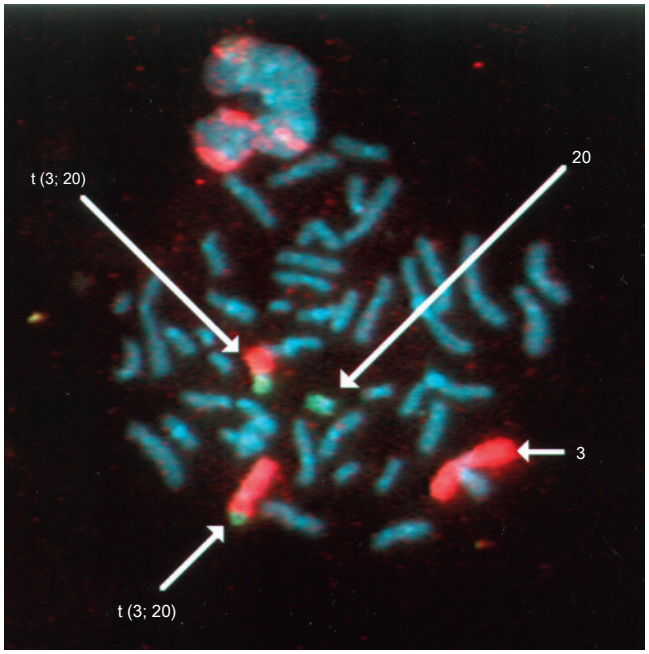


Figura 3.9 pintado cromosómico mostrando un lugar de trans- recíproca que implica los cromosomas 3 (*rojo)* y 20 (*verde).*

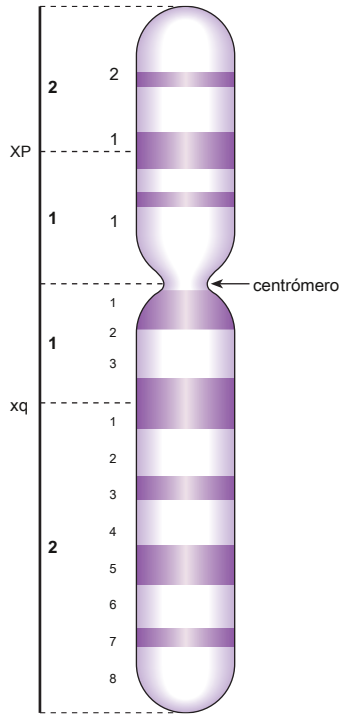


FIGURA 3.10 El cromosoma X que muestra los cortos y largos brazos cada uno subdividido en regiones y bandas.

desde el centrómero hacia el exterior (Figura 3.10). Un punto dado en un cromosoma es designado por el número de cromosomas, el brazo (p o q), la región, y la banda (por ejemplo, 15q12). A veces la palabra *región* se omite, por lo que 15q12 se denominaría simplemente como banda de 12 en el brazo largo del cromosoma 15.

Existe un sistema de notación abreviada para la descripción de las anomalías cromosómicas (Tabla 3.2). cariotipos femeninos masculinos normales y se representan como 46, XY y 46, XX, respectivamente. Un varón con síndrome de Down como resultado de la trisomía 21 se representaría como 47, XY, + 21, mientras que una mujer con una deleción del brazo corto de un número 5 cromosoma (Cri du Chat síndrome; ver pag. 243) Se representaría como 46, XX, del (5p). Un informe cromosoma lectura 46, XY, t (2; 4) (p23; q25) que indicaría un varón con una translocación recíproca que implica el brazo corto del cromosoma 2 en la región de 2 banda 3 y el brazo largo del cromosoma 4 en la región de 2 banda 5.

Tabla 3.2 Símbolos utilizados en la descripción de un cariotipo

Explicación plazo		Ejemplo
pag	brazo corto q	
	CEN brazo	
largo	centrómero del	
	Supresión	46, XX, del (1) (q21)
dup	Duplicación	46, XY, dup (13) (q14)
fra	i sitio frágil	
	isochromosome	46, X, i (Xq)
inv	Inversión	46, XX, inv (9) (p12q12)
ish	La hibridación in situ r	
	anillo	46, XX, r (21)
t	translocación	46, XY, t (2; 4) (q21; q21)
ter	Terminal o al final	Punta del brazo; por ejemplo, PTER o qter
/	mosaicismo	46, XY / 47, XXY
+ o - A veces se utiliza después de una	brazo del cromosoma en el texto para indicar la ganancia o pérdida de parte de ese cromosoma	46, XX, 5p-

División celular

Mitosis

En la concepción del cigoto humano se compone de una sola célula. Este se somete a una división rápida, lo que conduce en última instancia al adulto humano maduro consta de aproximadamente 1×10^{14} células en total. En la mayoría de los órganos y tejidos, tales como la médula ósea y la piel, las células continúan dividiéndose durante toda la vida. Este proceso de división celular somática, en la que el núcleo también divide, se conoce como **mitosis.** Durante la mitosis cada cromosoma se divide en dos cromosomas hijos, uno de los cuales segrega en cada célula hija. En consecuencia, el número de cromosomas por núcleo se mantiene sin cambios.

Antes de una entrar en la mitosis celular, cada cromosoma se compone de dos cromátidas hermanas idénticas, como resultado de la replicación del ADN de haber tenido lugar durante la fase S del ciclo celular (pag. 30). La mitosis es el proceso por el cual cada uno de estos pares de cromátidas separa y se dispersa en células hijas separadas.

La mitosis es un proceso continuo que por lo general dura de 1 a 2 horas, pero con fines descriptivos, es conveniente distinguir cinco etapas distintas. Estos son profase, prometaphase, metafase, anafase y telofase (Figura 3.11).

Profase

Durante la etapa inicial de **profase,** los cromosomas se condensan y el huso mitótico comienza a formar. Dos **centriolos** formar en cada célula, de la cual **microtúbulos** irradiar como los centriolos se mueven hacia los polos opuestos de la célula.

prometafase

Durante **prometaphase** la membrana nuclear comienza a desintegrarse, permitiendo que los cromosomas se extiendan alrededor de la célula. Cada cromosoma se adhiere en su centrómero a un microtúbulos del huso mitótico.

metafase

En **metafase** los cromosomas se alinean a lo largo del plano ecuatorial o placa de la célula, donde cada cromosoma se une a la centriolo por un microtúbulos que forman el huso maduro. En este punto, los cromosomas se contraen al máximo y, por lo tanto, más fácilmente visible. Cada cromosoma asemeja a la letra X en forma, como las cromátidas de cada cromosoma se han separado longitudinalmente pero permanecer unidas en el centrómero, que aún no se ha sometido a la división.

Anafase

En **anafase** el centrómero de cada cromosoma se divide longitudinalmente y las dos cromátidas hijas separar a los polos opuestos de la célula.

telofase

Por **telofase** las cromátidas, que ahora son cromosomas independientes que consisten de un solo doble hélice, se han separado por completo y los dos grupos de hija cromosomas cada uno se convierten en envuelto en una nueva membrana nuclear. El citoplasma de la célula también separa (citocinesis), resultando en la formación de dos nuevas células hijas, cada una de las cuales contiene un complemento completo de cromosomas diploides.

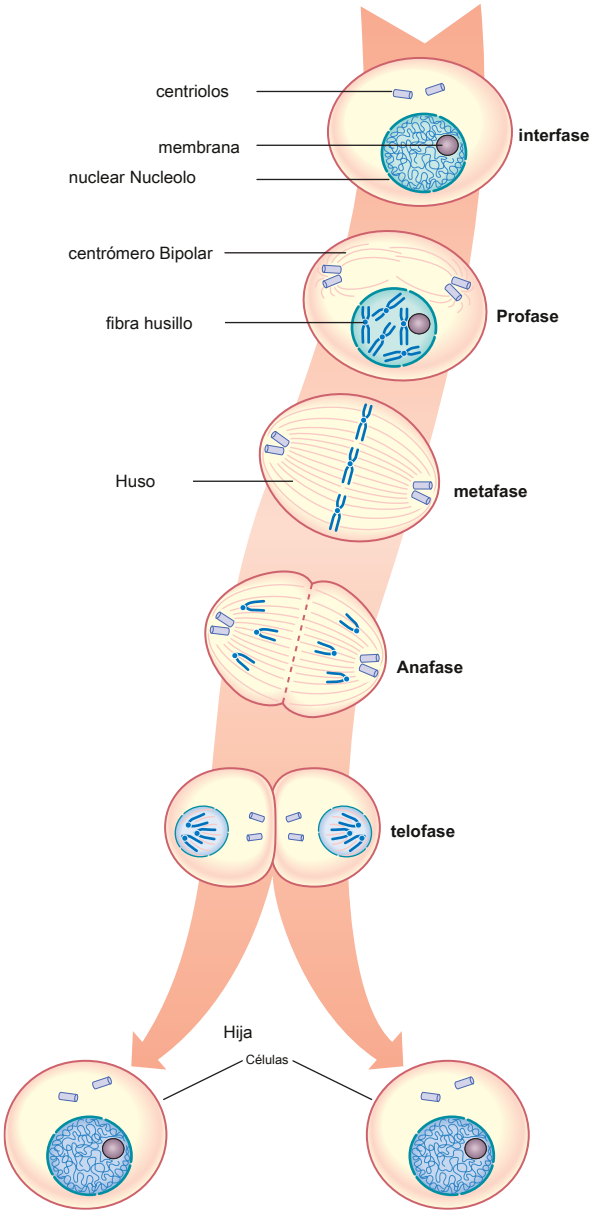


FIGURA 3.11 Fases de la mitosis.

El Ciclo Celular

El período entre mitosis sucesivas se conoce como el **interfase** del ciclo celular (Figura 3.12). En las células que se dividen rápidamente este tiene una duración de entre 16 y 24 horas. Interfase comienza con la G_1 (G = hueco) fase durante la cual los cromosomas se vuelven delgados y extendida. Esta fase del ciclo es muy variable en longitud y es responsable de la variación en el tiempo de generación entre las diferentes poblaciones celulares. Las células que han dejado de dividirse, tal como las neuronas, por lo general detención en esta fase y se dice que han entrado en una etapa no cíclico conocido como G_0.

El G_1 fase es seguida por la fase S (S = síntesis), cuando se produce la replicación del ADN y la cromatina de cada cromosoma se replica. Esto da como resultado la formación de dos cromátidas, dando a cada cromosoma su configuración característica en forma de X. El proceso de replicación del ADN comienza en múltiples puntos en un cromosoma (pag. 10).

pares homólogos de cromosomas por lo general se replican en sincronía. Sin embargo, uno de los cromosomas X es siempre tarde en replicar. Este es el cromosoma X inactivo (pag. 121) Que forma la **cromatina sexual** o los llamados **corpúsculo de Barr,** que se puede visualizar durante la interfase en las células somáticas de sexo femenino. Esto solía ser la base de un medio más bien poco satisfactorios de la determinación del sexo basados en el análisis de las células obtenidas por raspado de la mucosa bucal-a 'frotis bucal'.

Interfase se completa con un relativamente corto G_2 fase durante la cual los cromosomas comienzan a condensar en preparación para la siguiente división mitótica.

Mitosis

Mitosis es el proceso de división nuclear que se produce durante la etapa final de la formación de gametos. La meiosis se diferencia de la mitosis en las tres formas fundamentales:

1. Los resultados de la mitosis en cada célula hija que tienen un complemento cromosómico diploide (46). Durante la meiosis el recuento diploide se redujo a la mitad para que cada gameto maduro recibe un complemento haploide de 23 cromosomas.
2. Mitosis tiene lugar en las células somáticas y durante las divisiones celulares tempranos en la formación de gametos. Meiosis se produce sólo en la división final de la maduración de gametos.
3. La mitosis se produce como un proceso de un solo paso. La meiosis se puede considerar como divisiones de dos células conocidas como la meiosis I y meiosis II, cada uno de los cuales puede ser considerado como que tiene la profase, metafase, anafase y telofase etapas, como en la mitosis (Figura 3.13).

meiosis I

Esto se refiere a veces como la división de reducción, ya que es durante la primera división meiótica que se reduce a la mitad el número de cromosomas.

profase I

Los cromosomas entran en esta etapa ya se dividen longitudinalmente en dos cromátidas unidas por el centrómero. Los cromosomas homólogos se emparejan y, con la excepción de los cromosomas X e Y en la meiosis masculina, el intercambio de segmentos homólogos

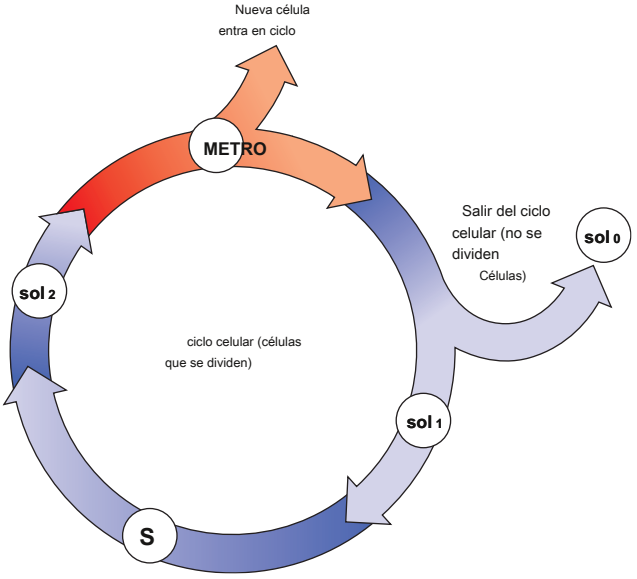


FIGURA 3.12 Las fases del ciclo celular. G1 y G2 son la primera y segunda etapas de reposo " de la interfase. *S* es la etapa de replicación del ADN. *METRO,* mitosis.

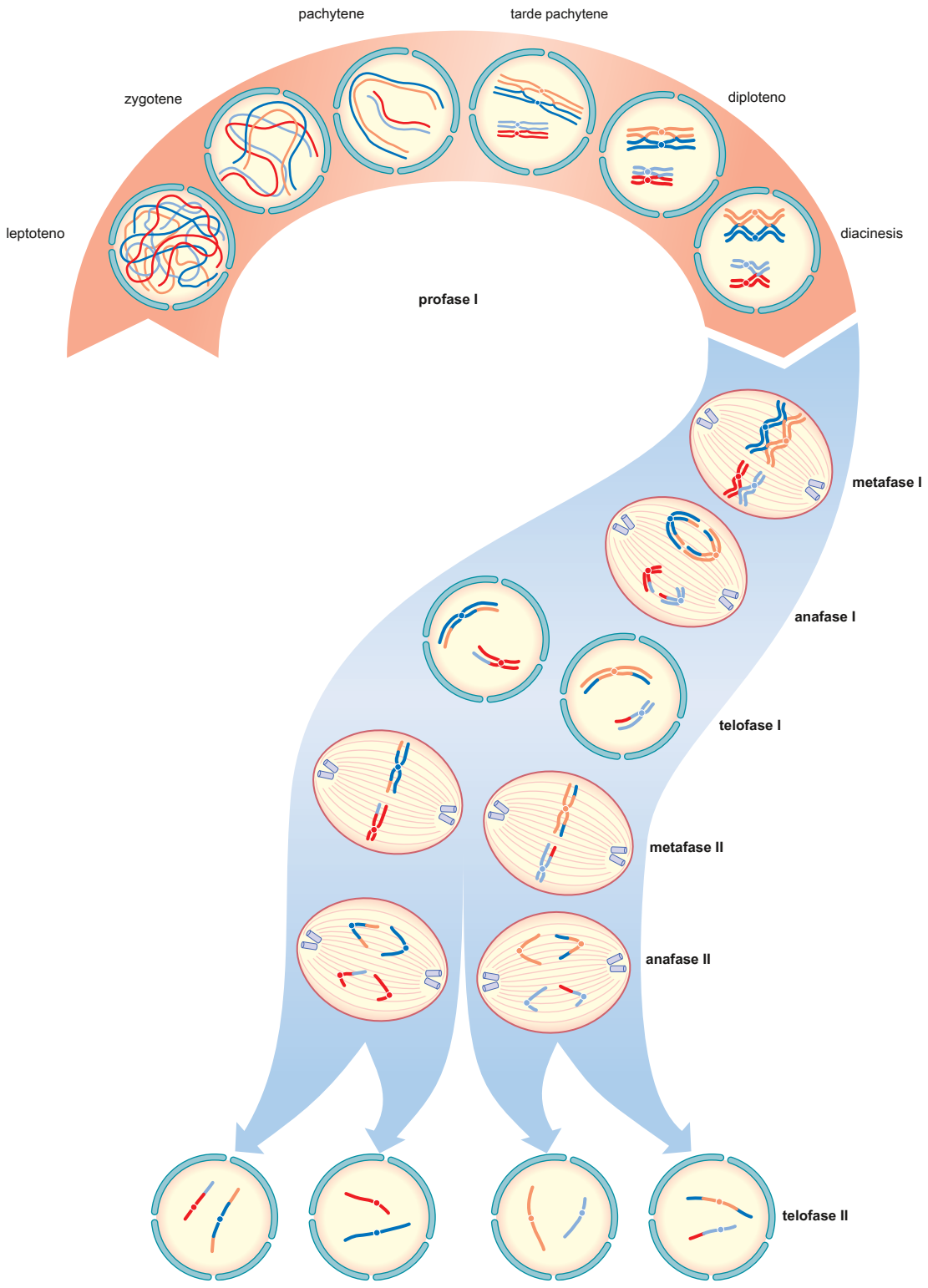


FIGURA 3.13 Etapas de la meiosis.

ocurre entre cromátidas no hermanas; es decir, las cromátidas de cada uno del par de cromosomas homólogos. Este intercambio de segmentos homólogos entre cromátidas se produce como resultado de un proceso conocido como **cruzar** o **recombinación**. La importancia de cruzar en el análisis de ligamiento y cálculo de riesgo se considera más tarde (pp. 89 , 99).

Durante la profase I en el macho, el emparejamiento tiene lugar entre segmentos homólogos de los cromosomas X e Y en la punta de sus brazos cortos, con esta porción de cada cromosoma ser conocido como el **seudoautosómica región** (pag. 74). La etapa profase de la meiosis I es relativamente largo y puede subdividirse en cinco etapas.

Leptoteno. Los cromosomas se hacen visibles a medida que empiezan a condensar.

Zygotene. Los cromosomas homólogos se alinean directamente opuesto entre sí, un proceso conocido como sinapsis, y se llevan a cabo

juntos en varios puntos a lo largo de su longitud por estructuras filamentosas conocidos como complejos sinaptonémicos.

Pachytene. Cada par de cromosomas homólogos, conocidos como bivalente, se convierte en bien enrollado. Cruzando se produce, durante el cual regiones homólogas de ADN se intercambian entre cromátidas.

Diploteno. Los cromosomas recombinantes homólogos ahora comienzan a separarse, pero permanecen unidas en los puntos donde se ha producido cruzar. Estos son conocidos como quiasmas. En promedio, pequeño, mediano y grande cromosomas tener uno, dos, y tres quiasmas, respectivamente, dando un total global de aproximadamente 40 eventos de recombinación por meiosis por gametos.

Diacinesis. La separación de los pares de cromosomas homólogos procede como los cromosomas se hacen al máximo condensado.

metafase I

La membrana nuclear desaparece y los cromosomas se alinean en el plano ecuatorial de la célula donde se han convertido unido al husillo, como en la metafase de la mitosis.

anafase I

Los cromosomas ahora separan a los polos opuestos de la célula como los contratos de husillo.

telofase I

Cada conjunto de cromosomas haploides ahora se ha separado por completo a los extremos opuestos de la célula, que escinde en dos nuevas gametos hija, llamados **espermatocitos secundarios** o **ovocitos.**

La meiosis II

Esta es esencialmente la misma que una división mitótica ordinaria. Cada cromosoma, que existe como un par de cromátidas, se alinea a lo largo del plano ecuatorial y luego se divide longitudinalmente, dando lugar a la formación de dos nuevos gametos hija, conocidos como espermátidas u óvulos.

Las consecuencias de la meiosis

Cuando se considera en términos de reproducción y el mantenimiento de las especies, la meiosis logra dos objetivos principales. En primer lugar, facilita la reducción a la mitad del número diploide de cromosomas para que cada niño recibe la mitad de su complemento cromosómico de cada padre. En segundo lugar, ofrece un extraordinario potencial para la generación de diversidad genética. Esto es conseguido en dos formas:

1. Cuando los bivalentes se separan durante la profase de la meiosis I, lo hacen de forma independiente el uno del otro. Esto es consistente con la tercera ley de Mendel (pag. 3). En consecuencia cada gameto recibe una selección de los cromosomas parentales. La probabilidad de que cualquiera de los dos gametos procedentes de un individuo contendrán exactamente los mismos cromosomas es de 1 en 2_{23}, o aproximadamente 1 en 8 millones.

2. Como resultado de cruzar, cada cromátida contiene generalmente porciones de ADN derivado de ambos cromosomas homólogos parentales. Una gran cromosoma típicamente consta de tres o más segmentos de alterna origen parental. Por tanto, la probabilidad posterior de que cualquiera de los dos gametos tendrán un genoma idéntico es infinitesimalmente pequeña. Esta dispersión de ADN en diferentes gametos se refiere a veces como **transposición de genes.**

gametogénesis

El proceso de gametogénesis muestra diferencias fundamentales en hombres y mujeres (Tabla 3.3). Estos tienen consecuencias clínicas muy distintas si se producen errores.

ovogénesis

Maduro OVA desarrollan a partir de oogonios por una compleja serie de pasos intermedios. Ovogonia mismos se originan a partir de células germinales primordiales mediante operaciones que impliquen un 20 a 30 divisiones mitóticas que se producen durante los primeros meses de la vida embrionaria. Mediante la implementación de la embriogénesis a los 3 meses de vida intrauterina, el ovogonia han comenzado a madurar y convertirse en ovocitos primarios que comienzan a someterse a la meiosis. Al nacer, todos los ovocitos primarios han entrado en una fase de detención de la maduración, conocido como **dictyotene,** en el que permanecen suspendidas hasta meiosis I se completa en el momento de la ovulación, cuando se forma un solo ovocito secundario. Este recibe la mayor parte del citoplasma. La otra célula hija de la primera división meiótica consiste en gran parte de un núcleo y es conocido como un cuerpo polar. Meiosis II comienza entonces, durante el cual puede ocurrir la fertilización. Esta segunda división meiótica resultados en la formación de un cuerpo polar adicional (Figura 3.14).

Es probable que el intervalo muy largo entre el inicio de la meiosis y su eventual finalización, hasta 50 años más tarde, da cuenta de la mayor incidencia bien documentado de anomalías cromosómicas en la descendencia de madres de mayor edad (pag. 35). Los efectos acumulativos de 'desgaste' en el ovocito primario durante la fase de dictyotene probablemente dañar los mecanismos de formación y reparación del huso de la célula, predisponiendo así a la no disyunción (pag. 12).

La espermatogénesis

En contraste, la espermatogénesis es un proceso relativamente rápido con una duración media de 60 a 65 días. En la pubertad espermatogonias, que ya se han sometido a aproximadamente 30 divisiones mitóticas, comienzan a madurar y convertirse en espermatocitos primarios que entran en meiosis I y emergen como espermatocitos secundarios haploides. Estos luego se someten a la segunda división meiótica para formar espermátidas, que a su vez se desarrollan sin ninguna división celular subsiguiente en espermatozoides maduros, de los que 100 a 200 millones son presente en cada eyaculado.

La espermatogénesis es un proceso continuo que implica muchas divisiones mitóticas, posiblemente tanto como 20 a 25 por año, para que los espermatozoides maduros producido por un hombre de 50 años de edad o más bien podría haber sido sometidos a varios cientos de divisiones mitóticas. El efecto de la edad paterna observado para la nueva dominante

Tabla 3.3 Las diferencias en la gametogénesis en hombres y mujeres

	Los machos	Las hembras
comienza	Pubertad	la vida embrionaria temprana
Duración	60-65 días	10-50 años
El número de mitosis en la formación de gametos	30-500	20-30
la producción de gametos por meiosis	4 espermátides	1 óvulo + 3 cuerpos polares
la producción de gametos	100-200 millones por eyaculación	1 óvulo por ciclo menstrual

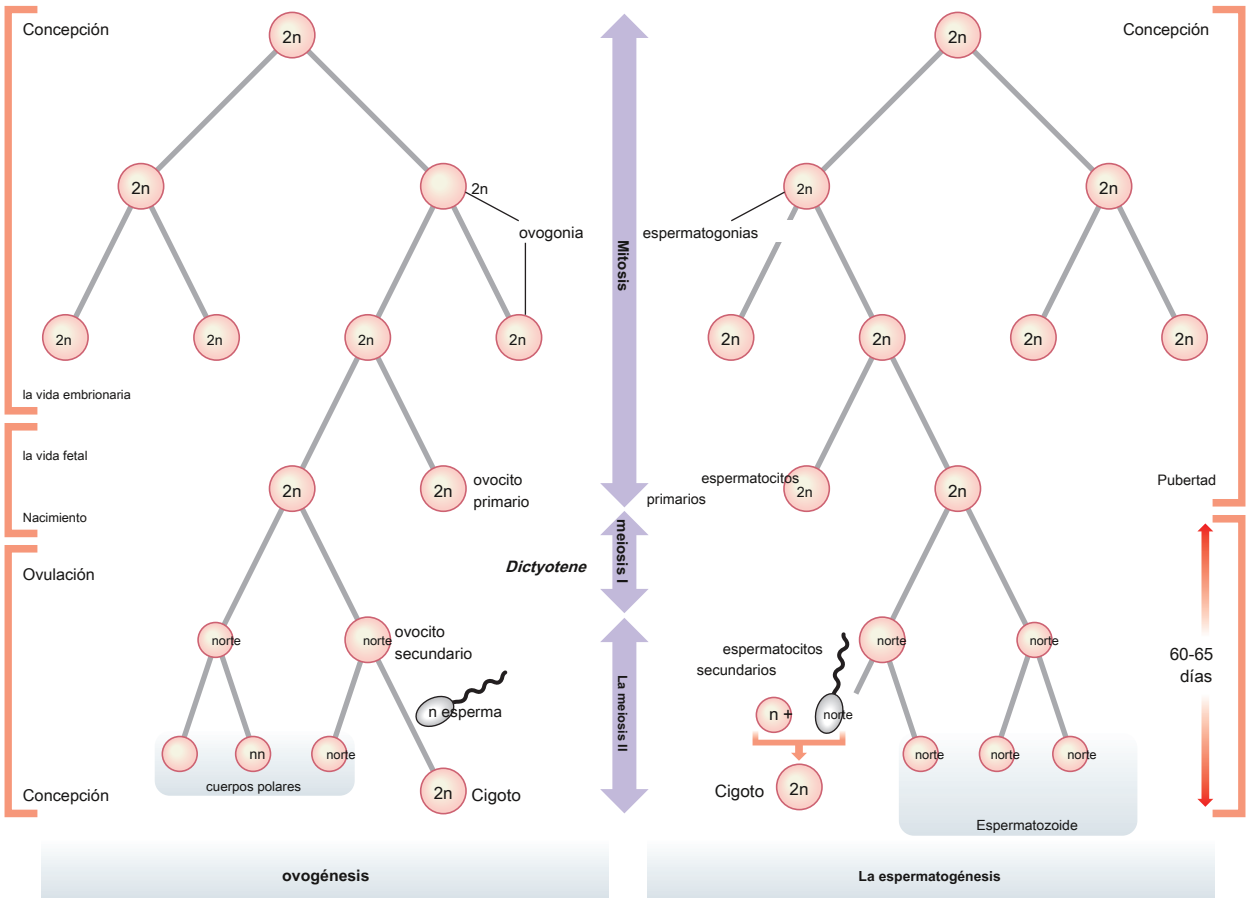


FIGURA 3.14 Etapas de ovogénesis y espermatogénesis. *norte,* número haploide.

(mutaciones pag. 69) Es consistente con el concepto de que surgen muchas mutaciones como consecuencia de errores de copia de ADN que se producen durante la mitosis.

Las anomalías cromosómicas

Los trastornos específicos causados por anomalías cromosómicas son considerados en capítulo 17 . En esta sección, la discusión se limita a una revisión de los diferentes tipos de anomalías que puedan ocurrir. Estos se pueden dividir en numéricas y estructurales, con una tercera categoría que consiste en diferentes constituciones cromosómicas en dos o más líneas celulares (Recuadro 3.1).

Las anomalías numéricas

Las anomalías numéricas implican la pérdida o ganancia de uno o más cromosomas, conocido como **la aneuploidía,** o la adición de uno o más completos complementos haploides, conocido como **poliploidía.**

Pérdida de un único cromosoma da como resultado **monosomía.** Ganancia de uno o dos cromosomas homólogos se denomina **trisomía** o **tetrasomía,** respectivamente.

trisomía

La presencia de un cromosoma adicional se conoce como **trisomía.**

La mayoría de los casos de síndrome de Down se deben a la presencia de un número 21 cromosoma adicional; Por lo tanto, el síndrome de Down se conoce a menudo como la trisomía 21. Otras trisomías autosómicas compatibles con la supervivencia a término son el síndrome de Patau (trisomía 13) (pag. 238) Y el síndrome de Edwards (trisomía 18) (pag. 238). La mayoría de las otras trisomías autosómicas dan lugar a la pérdida del embarazo temprano, con trisomía 16 puede ser un hallazgo particularmente común en el primer trimestre

abortos involuntarios espontáneos. La presencia de un cromosoma sexual adicional (X o Y) tiene efectos fenotípicos leves (pag. 123).

La trisomía 21 es generalmente causada por el fallo de separación de uno de los pares de cromosomas homólogos durante la anafase de

Recuadro 3.1 Tipos de anormalidad de cromosomas

Numérico

La aneuploidía
Monosomía
trisomía
Tetrasomía
Poliploidía
Triploidía
tetraploidia

Estructural

Las translocaciones
recíprocas
robertsonianas
deleciones inserciones
inversiones paracéntricas
pericentric Anillos
isocromosomas

Diferentes Líneas Celulares (mixoploidia)

mosaicismo
quimerismo

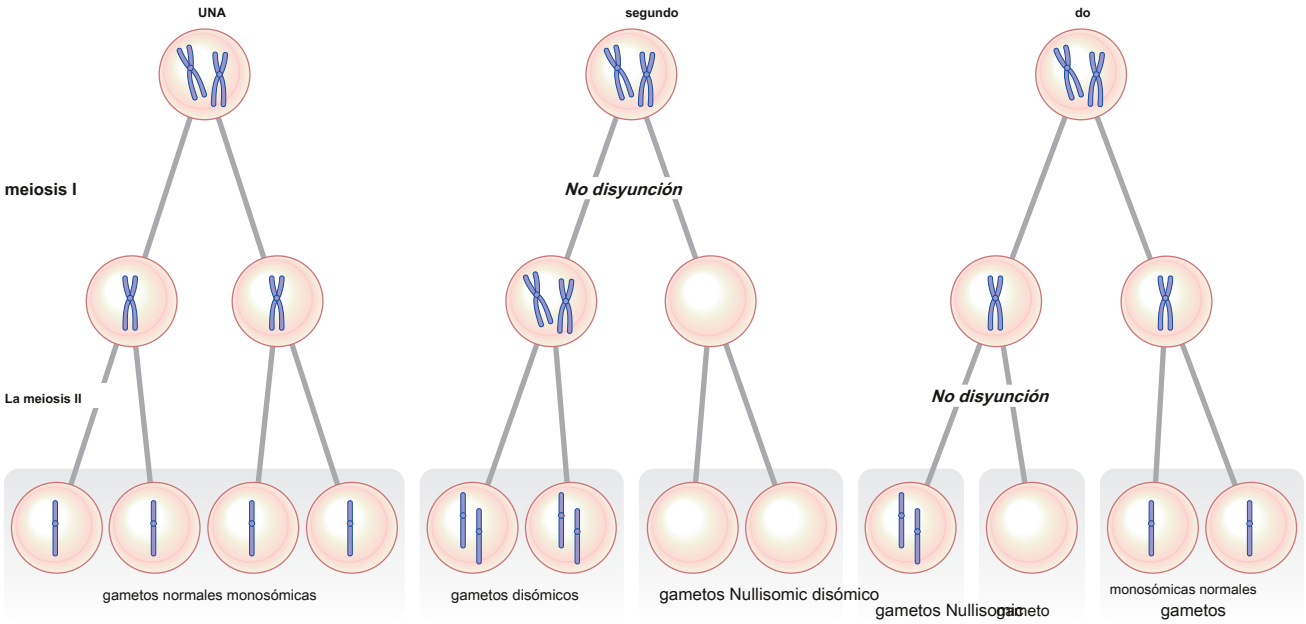


FIGURA 3.15 La segregación en la meiosis de un solo par de cromosomas en, UNA, meiosis normal, SEGUNDO, no disyunción en la meiosis I, y, DO, no disyunción en la meiosis II.

meiosis materna I. Este fracaso de la bivalente a separar se llama no disyunción. Con menos frecuencia, la trisomía puede ser causada por la no disyunción se producen durante la meiosis II cuando un par de cromátidas hermanas no separa. De cualquier **manera el gameto recibe dos cromosomas homólogos (disomía);** Si se produce la **fertilización posterior, unos resultados conceptus trisómicas (** Figura 3.15 **).**

El origen de la no disyunción

Las consecuencias de la no disyunción en la meiosis I y meiosis II difieren en los cromosomas que se encuentran en el gameto. Un error en la meiosis I conduce a la gameto que contiene ambos homólogos de un par de cromosomas. Por el contrario, la no disyunción en la meiosis II resultados en el gameto recibir dos copias de uno de los homólogos de la par de cromosomas. Los estudios que utilizan marcadores de ADN han demostrado que la mayoría de los niños con una trisomía autosómica han heredado su cromosoma adicional como resultado de la no disyunción que ocurre **durante una de las divisiones meióticas maternas (** Tabla 3.4 **).**

No disyunción también puede ocurrir durante una división mitótica temprano en el cigoto en desarrollo. Esto resulta en la presencia de dos o más líneas de células diferentes, un fenómeno conocido como **mosaicismo (** pag. 40 **).**

Tabla 3.4 Origen de los padres de Meiótica error que lleva a aneuploidía

Anomalía cromosómica	Paternal (%)	materna (%)
La trisomía 13	15	85
La trisomía 18	10	90
La trisomía 21	5	95
45, X	80	20
47, XXX	5	95
47, XXY	45	55
47, XYY	100	0

La causa de la no disyunción

La causa de la no disyunción es incierto. La explicación más favorecida es la de un efecto de envejecimiento en el ovocito primario, que puede permanecer en un estado **de inactividad suspendido por hasta 50 años (** pag. 32 **).** Esto se basa en la asociación documentada entre la edad materna avanzada y una mayor incidencia de síndrome **de Down en la descendencia (ver** Tabla 17.4 **; ver** pag. 237 **).** Un efecto de la edad materna también se ha observado para las trisomías 13 y 18.

No se sabe cómo o por qué la edad materna avanzada predispone a la no disyunción, aunque la investigación ha demostrado que la ausencia de recombinación en la profase de la meiosis I predispone a la posterior no disyunción. Esto no es sorprendente, ya que los quiasmas que se forman después de la recombinación son los responsables de la celebración de cada par de cromosomas homólogos juntos hasta que se produce la separación subsiguiente en diacinesis. Por lo tanto el fracaso de la formación de quiasmas podría permitir cada par de homólogos para separar prematuramente y luego se segregan aleatoriamente a las células hijas. En la mujer, sin embargo, la recombinación se produce antes del nacimiento, mientras que el evento no se produce disjunctional cualquier momento entre los 15 y 50 años más tarde. Esto sugiere que al menos dos factores pueden estar implicados en la causa de la no disyunción: una ausencia de la recombinación entre cromosomas homólogos en el ovario fetal,

monosomía

La ausencia de un solo cromosoma se denomina monosomía. Monosomía de un autosoma es casi siempre incompatible con la supervivencia a largo plazo. La falta de contribución de una X o un cromosoma Y da como resultado un 45, X cariotipo, **que causa la enfermedad conocida como síndrome de Turner (** pag. 240 **).** Al igual que con trisomía, monosomía puede ser resultado de la no disyunción en la meiosis. **Si un gameto recibe dos copias de un cromosoma homólogo (disomía),** Por otro gameto hija correspondiente no tendrá ninguna copia del mismo cromosoma **(nulisomía).**

Monosomía también puede ser causada por la pérdida de un cromosoma, ya que

se mueve hacia el polo de la célula durante la anafase, un evento conocido como **lag anafase.**

poliploidía

células poliploides contienen múltiplos del número haploide de cromosomas, tales como 69, **triploidia,** o 92, **tetraploidia.** En los seres humanos, la triploidía se encuentra relativamente a menudo en el material crecido de abortos involuntarios espontáneos, pero la supervivencia más allá de la mitad del embarazo es rara. Sólo unos pocos triploides nacidos vivos se han descrito y todos murieron poco después de nacer.

La triploidía puede ser causada por el fracaso de una división meiótica maduración en un óvulo o el espermatozoide, lo que lleva, por ejemplo, a la retención de un cuerpo polar o a la formación de un espermatozoide diploide. Alternativamente, puede ser causada por la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides: esto se conoce como **dispermy.** Cuando los resultados de la triploidía de la presencia de un conjunto adicional de cromosomas paternos, la placenta generalmente se hinchan con lo que se conoce como cambios hidatidiforme (pag. 121). En contraste, cuando la triploidía resultados de un conjunto adicional de cromosomas maternos, la placenta es generalmente pequeña. La triploidía lo general resulta en aborto involuntario espontáneo temprano (Figura 3.16). Las diferencias entre triploidia debido a un conjunto adicional de **paternal** o cromosomas **materno**

cromosomas proporcionan evidencia de importante 'epigenética' y "padre de origen de los efectos con respecto al genoma humano. Estos se discuten en más detalle en Capítulo 6 .

Las anomalías estructurales

reordenamientos cromosómicos estructurales resultan de la rotura de cromosomas con reunión posterior en una configuración diferente. Pueden ser equilibrada o desequilibrada. En reordenamientos equilibrados el complemento cromosómico es completa, sin la pérdida o ganancia de material genético. En consecuencia, reordenamientos equilibrados son generalmente inofensivos, con la excepción de los casos raros en los que uno de los puntos de ruptura daños un gen funcional importante. Sin embargo, los portadores de reordenamientos equilibrados son a menudo el riesgo de producir hijos con un complemento cromosómico desequilibrado.

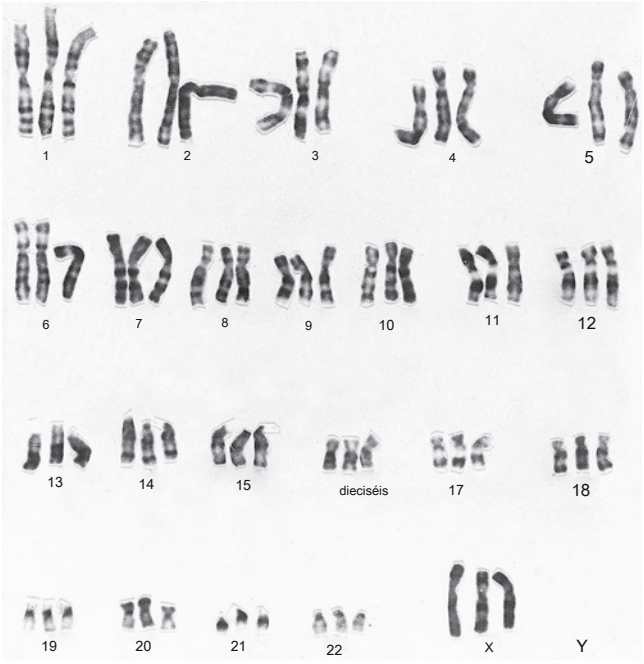
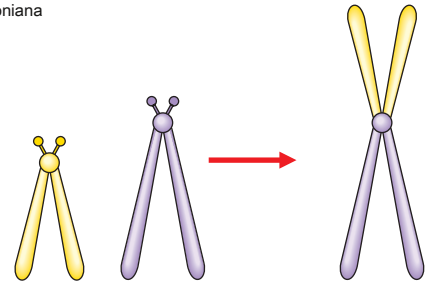


FIGURA 3.16 Cariotipo de productos de la concepción de un aborto involuntario que muestra espontánea triploidia.

robertsoniana



Recíproco

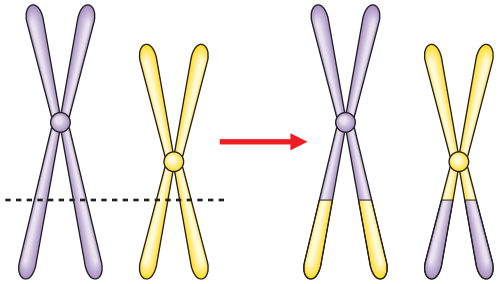


FIGURA 3.17 Tipos de translocación.

Cuando un reordenamiento cromosómico se desequilibra el complemento cromosómico contiene una cantidad incorrecta de material cromosómico y los efectos clínicos suelen ser graves.

translocaciones

UNA **translocación** se refiere a la transferencia de material genético de un cromosoma a otro. Una translocación recíproca se forma cuando se produce una interrupción en cada uno de dos cromosomas con los segmentos que se intercambian para formar dos nuevos cromosomas derivados. Una translocación Robertsonian es un tipo particular de translocación recíproca en la que los puntos de corte se encuentran en, o cerca de, los centrómeros de dos cromosomas acrocéntricos (Figura 3.17).

Las translocaciones recíprocas

Una translocación recíproca implica la rotura de al menos dos cromosomas con el intercambio de los fragmentos. Por lo general, el número de cromosomas se mantiene en 46 y, si los fragmentos intercambiados son de aproximadamente el mismo tamaño, una translocación recíproca puede ser identificado únicamente por estudios de bandeo cromosómico detallados o FISH (véase Figura 3.9). En general, translocaciones recíprocas son únicas para una familia particular, aunque, por razones que son desconocidas, una translocación recíproca equilibrada particular, la participación de los brazos largos de los cromosomas 11 y 22 es relativamente común. La incidencia global de translocaciones recíprocas en la población general es de aproximadamente 1 en 500.

La segregación en la meiosis. La importancia de translocaciones recíprocas balanceadas radica en su comportamiento en la meiosis, cuando pueden segregarse para generar un desbalance de cromosoma. Esto puede conducir a la pérdida del embarazo temprano o al nacimiento de un bebé con múltiples anomalías. Los problemas se presentan en la meiosis debido a que los cromosomas implicados en la translocación no pueden emparejar normalmente para formar bivalentes. En su lugar, forman un grupo conocido como un tetravalente pachytene (Figura 3.18). El punto clave a destacar es que cada cromosoma se alinea con el material homóloga en la tetravalente.

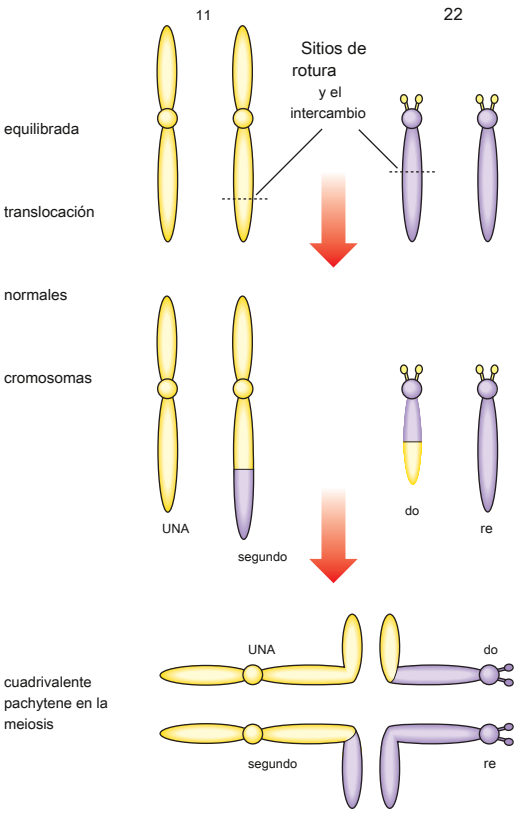


FIGURA 3.18 Cómo una translocación recíproca equilibrado que comprenda los cromosomas 11 y 22 conduce a la formación de un tetravalente en pachytene en la meiosis I. El tetravalente se forma para mantener el emparejamiento homólogo.

2: 2 segregación. Cuando los cromosomas constituyentes en la cuadrivalente separado durante las últimas etapas de la meiosis I, pueden hacerlo de varias maneras diferentes (Tabla 3.5). Si cromosomas alternos segregan a cada gameto, el gameto llevará a un complemento haploide normal o equilibrado (Figura 3.19) Y con la fertilización del embrión ya sea tendrá cromosomas normales o llevar el reordenamiento equilibrado. Si, sin embargo, los cromosomas adyacentes se segregan juntos, esto invariablemente resultar en el gameto la adquisición de un complemento cromosómico desequilibrado. Por ejemplo, en Figura 3.18 , Si el gameto hereda el número normal 11 cromosoma (A) y el número derivado 22 cromosoma (C), entonces la fertilización dará lugar a un embrión con monosomía para el brazo largo distal del cromosoma 22 y la trisomía para el brazo largo distal del cromosoma 11 .

Segregación 3: 1. Otra posibilidad es que los tres cromosomas se segregan a un gameto con sólo un cromosoma en el otro gameto. Si, por ejemplo, en Figura 3.18 cromosomas 11 (A), 22 (D) y el derivado 22 (C) se segregan juntos para un gameto que se fecundado posteriormente, esto resultará en el embrión ser trisómico para el material presente en el derivado de 22 cromosomas. Esto se refiere a veces como **trisomía terciaria.** La experiencia ha demostrado que, con esta translocación recíproca en particular, la trisomía terciaria para el derivado 22 cromosoma es el único producto desequilibrada viable. Todos los demás patrones de segregación deficiente conducen a la pérdida del embarazo temprano. Por desgracia, la trisomía terciaria para el 22 derivado del cromosoma es una enfermedad grave en la que los niños afectados tienen múltiples anomalías congénitas y las graves dificultades de aprendizaje.

Los riesgos en recíprocas translocaciones. Cuando se aconseja un portador de una translocación equilibrada que es necesario tener en cuenta la reordenación particular para determinar si se podría dar como resultado el nacimiento de un bebé anormal. Este riesgo suele oscilar entre el 1% y el 10%. Para los portadores de la 11; translocación 22 discutido, el riesgo se ha demostrado que 5%.

Las translocaciones de Robertson

A robertsonianas resultados de translocación de la rotura de dos cromosomas acrocéntricos (números 13, 14, 15, 21, y 22) en o cerca de sus centrómeros, con la fusión posterior de sus brazos largos (ver Figura 3.17). Esto también se conoce como **fusión céntrica.** Los brazos cortos de cada cromosoma se pierden, este ser de importancia clínica, ya que contienen genes de ARN ribosomal única, para lo cual existen varias copias en los demás cromosomas acrocéntricos. El número total de cromosomas se reduce a 45. Debido a que no hay ninguna pérdida o ganancia de material genético importante, este es un reordenamiento funcionalmente equilibrada. La incidencia global de translocaciones robertsonianas en la población general es de aproximadamente 1 en 1000, con, de lejos, el bienestar de fusión más común de los brazos largos de los cromosomas 13 y 14 (13q14q).

La segregación en la meiosis. Al igual que con translocaciones recíprocas, la importancia de las translocaciones de Robertson se encuentra en su comportamiento en la meiosis. Por ejemplo, un portador de una translocación 14q21q puede producir gametos con (Figura 3.20):

1. Un complemento cromosómico normal (es decir, una normal de 14 y una normal de 21).
2. Un complemento cromosómico equilibrada (es decir, un cromosoma de translocación 14q21q).
3. Un complemento cromosómico desequilibrado que posee tanto la translocación cromosómica y una normal de 21. Esto resultará en el embrión fertilizado tenga síndrome de Down.

Tabla 3.5 Los patrones de segregación de una translocación recíproca (véase figuras 3.18 y 3.19)

Patrón de segregación	La segregación de los cromosomas	Constitución de cromosomas en los gametos
2: 2		
Alterno	A + D B + C	Normal translocación equilibrada
Adyacente-1 (centrómeros no homólogos segregan juntos)	A + C o B + D	desequilibrada, dando lugar a una combinación de monosomía parcial y trisomía parcial en el cigoto
Adyacentes-2 (centrómeros homólogos segregan juntos)	A + B o C + D	
3: 1		
tres cromosomas	A + B + CA + B + DA + C + DB + C + D	Desequilibrada, lo que lleva a la trisomía en el cigoto
uno de los cromosomas	A B C D	Desequilibrada, lo que lleva a la monosomía en el cigoto

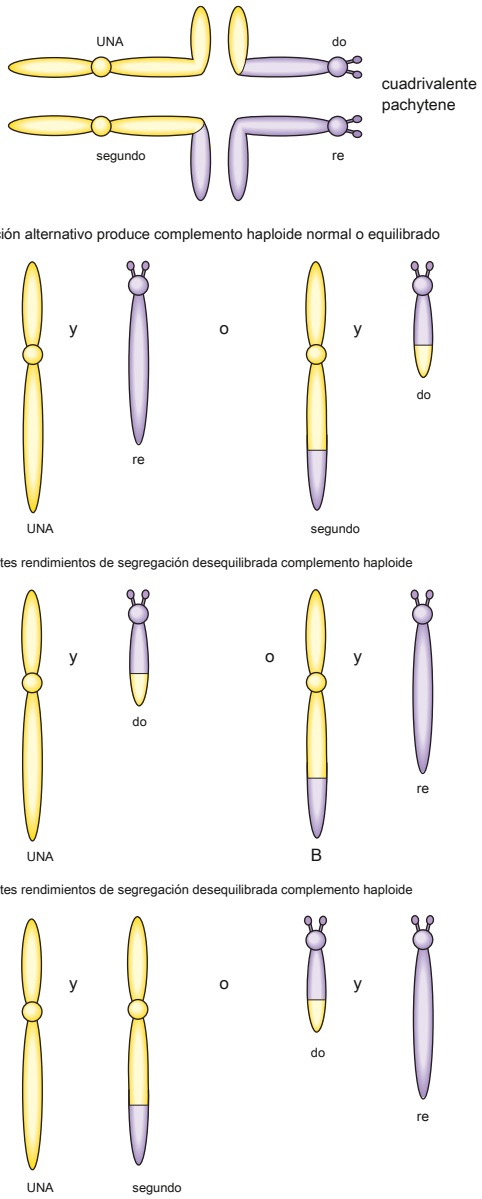


FIGURA 3.19 Los diferentes patrones de 2: 2 segregación que se pueden producir a partir de la tetravalente se muestra en la Figura 3.18 . (Ver Mesa 3.5 .)

4. Un complemento cromosómico desequilibrado con una normal de 14 y un 21 desaparecidos.
5. Un complemento cromosómico desequilibrado con una normal de 21 y perder un 14.
6. Un complemento cromosómico desequilibrado con el cromosoma de translocación y un normal de 14 cromosomas. Los últimos tres combinaciones resultarán en cigotos con monosomía 21, monosomía 14, y la trisomía 14, respectivamente. Todas estas combinaciones son incompatibles con la supervivencia más allá del principio del embarazo.

Síndrome de Down translocación. La mayor importancia práctica de las translocaciones de Robertson es que pueden predisponer al nacimiento de bebés con síndrome de Down como resultado del embrión heredar dos cromosomas normales número 21 (uno de cada padre), además de un cromosoma desplazamiento que implica un cromosoma número 21 (Figura 3.21). cuentas de síndrome de Down por translocación de 2% a 3% de los casos y la clínica consecuencias son exactamente los mismos que los observados en la trisomía pura 21. Sin embargo, a diferencia de la trisomía 21, los padres de un niño con síndrome de Down tienen translocación un relativamente alto riesgo de tener hijos afectados aún más si uno de ellos lleva el reordenamiento en una forma equilibrada.

En consecuencia, la importancia de realizar un análisis de los cromosomas en un niño con síndrome de Down no sólo radica en la confirmación del diagnóstico, sino también en la identificación de los niños con una translocación. En aproximadamente dos tercios de estos últimos los niños con síndrome de Down, la translocación se habrá producido como una nueva (*de novo)* evento en el niño, pero en el restante tercio uno de los padres sea portador. Otros familiares también podrían ser portadores. Por lo tanto, se considera esencial que se hagan esfuerzos para identificar todos los portadores de translocación de adultos en una familia para que puedan ser alertados de posibles riesgos para la futura descendencia. Esto se refiere a veces como la translocación **rastreo,** o 'persiguiendo'.

Los riesgos en robertsonianas translocaciones. Los estudios han demostrado que el portador hembra de cualquiera de una 13q21q o una translocación Robertsonian 14q21q corre un riesgo de aproximadamente el 10% para tener un bebé con síndrome de Down, mientras que para los hombres portadores el riesgo es de 1% a 3%. Vale la pena escatimar un pensamiento para el portador de un desafortunado 21q21q Robertsoniana translocación. Todos los gametos serán o nullisomic o disómico para el cromosoma

21. En consecuencia, todos los embarazos terminará en aborto involuntario, ya sea espontáneo o el nacimiento de un niño con síndrome de Down. Esta es una de las situaciones muy raros en los que la descendencia está en un riesgo mayor de 50% para tener una anormalidad. Otros ejemplos son los padres que son a la vez heterocigóticos para el trastorno autosómico dominante (misma pag. 69), Y los padres que son ambos homocigotos para la misma mutación genética que causa un trastorno autosómico recesivo, como la sordera neurosensorial.

supresiones

UNA **supresión** supone la pérdida de parte de un cromosoma y los resultados en la monosomía para ese segmento del cromosoma. Una muy gran deleción es generalmente incompatible con la supervivencia a término, y como regla general, cualquier deleción resulta en la pérdida de más de 2% del genoma haploide total será tener un resultado letal.

Las supresiones son ahora reconocidos como existente en dos niveles. Una deleción cromosómica 'grande' puede ser visualizado bajo el microscopio de luz. Tales síndromes de deleción incluyen Wolf-Hirschhorn y Cri du Chat, que implican la pérdida de material de los brazos cortos de los cromosomas 4 y 5, respectivamente (pag. 243). microdeleciones submicroscópicas se identificaron con la ayuda de la citogenética prometaphase de alta resolución aumentada por estudios de FISH e incluyen Prader-Willi y Angelman (pag. 78).

Las inserciones

Un **inserción** se produce cuando un segmento de un cromosoma se inserta en otro cromosoma. Si el material insertado se ha movido de otra parte en otro cromosoma entonces el cariotipo es equilibrada. De lo contrario una inserción provoca un complemento cromosómico desequilibrado. Los portadores de una transposición de eliminación de inserción de equilibrado están en un riesgo 50% de la producción de gametos desequilibrados, como la segregación cromosómica al azar en la meiosis resultará en 50% de los gametos que heredan ya sea la deleción o la inserción, pero no ambos.

inversiones

Una inversión es una transposición de dos ruptura que implica un único cromosoma en el que un segmento se invierte en la posición (es decir,

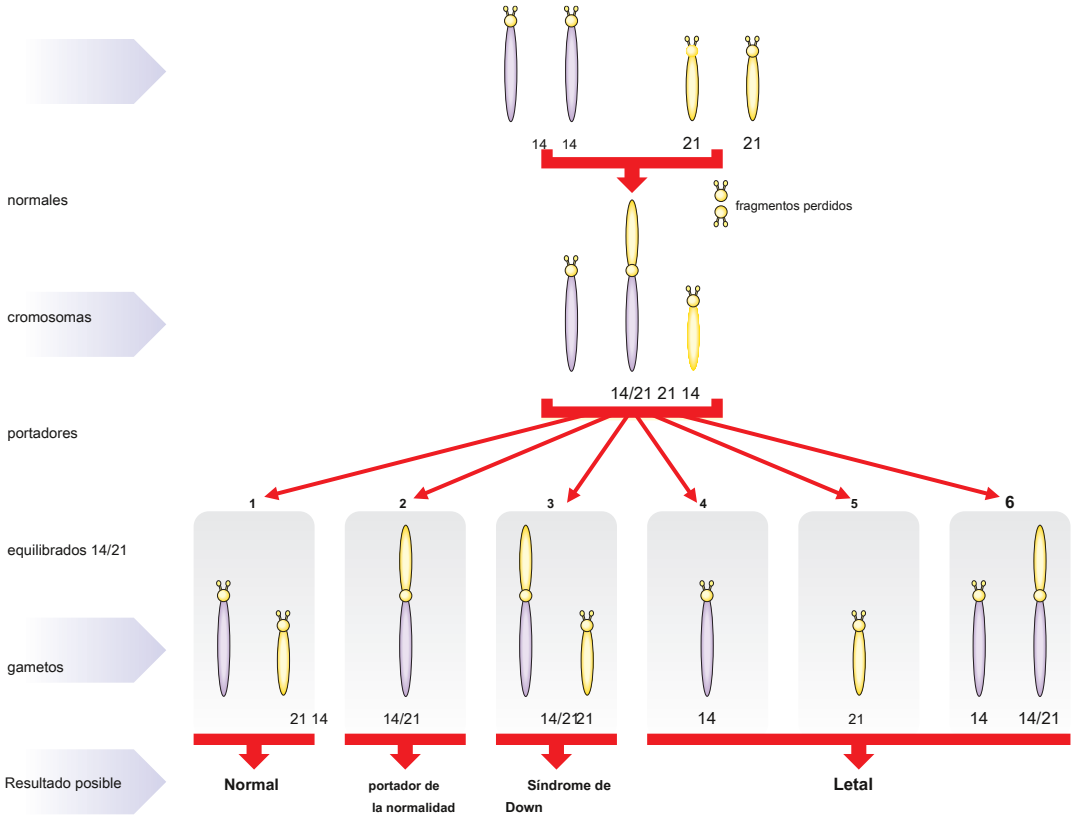


FIGURA 3.20 Formación de una 14q21q Robertsonian translocación y los posibles patrones cromosómicas de los gametos que se pueden producir en la meiosis.

invertida). Si el segmento de inversión implica el centrómero que se denomina una **inversión pericéntrica (** Figura 3.22 *UNA* **).** Si se trata de un solo brazo del cromosoma se conoce como **inversión paracéntrica (** Figura 3.22 *segundo* **).**

Las inversiones son reordenamientos equilibrados que rara vez causan problemas en los portadores menos que uno de los puntos de interrupción ha alterado un gen importante. Una inversión que implica pericentric

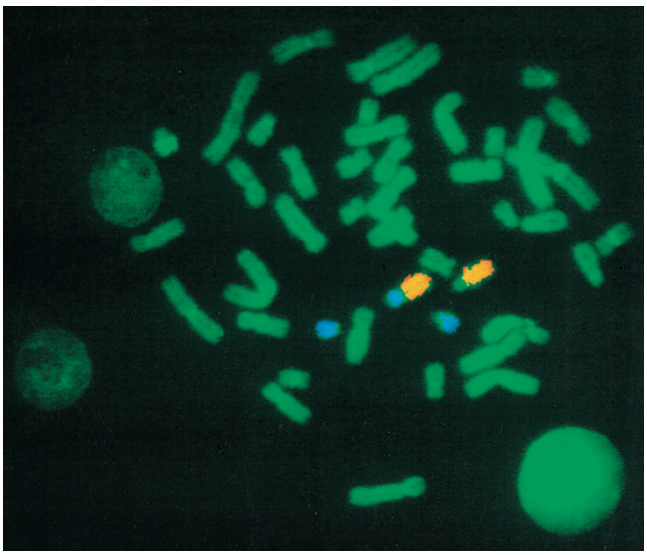


FIGURA 3.21 pintado cromosómico mostrando una translocación 14q21q Robert-Soignes en un niño con síndrome de Down. Cromo- algunos 21 se muestra en **la *azul* y el cromosoma 14 en *amarillo. (Cortesía Meg Heath, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).***

número de cromosomas 9 se produce como una variante estructural común o **polimorfismo, también conocido como una heteromorfismo, y no está pensado para ser** de alguna importancia funcional. Sin embargo, otras inversiones, aunque no causar ningún problema clínicas en portadores equilibradas, pueden llevar a un desbalance de los cromosomas en la descendencia, con consecuencias clínicas importantes.

La segregación en la meiosis

Pericentric inversiones. Una persona que lleva una inversión pericéntrica puede producir gametos desequilibrados si un cruce se produce dentro del segmento de la inversión durante la meiosis I, cuando se forma un bucle de inversión como los cromosomas intentan mantener homóloga de emparejamiento en la sinapsis. Para una inversión pericéntrica, un cruce dentro del bucle resultará en dos cromosomas complementarias recombinantes, uno con la duplicación del segmento no invertida distal y la supresión del otro extremo del cromosoma, y el otro que tiene la **disposición opuesta (** Figura 3.23 *UNA* **).**

Si una inversión pericéntrica implica sólo una pequeña proporción de la longitud total de un cromosoma a continuación, en caso de cruzar dentro del bucle, los segmentos duplicados y eliminados serán relativamente grande. Cuanto más grande es que son, lo más probable es que sus efectos sobre el embrión será tan grave que se produce un aborto espontáneo. Para una gran inversión pericéntrica, los segmentos duplicados y eliminados serán relativamente pequeño, por lo que la supervivencia a plazo y más allá se vuelve más probable. Así, en general, cuanto mayor sea el tamaño de una inversión pericéntrica más probable se hace que dará como resultado el nacimiento de un bebé anormal.

Los resultados combinados de varios estudios han demostrado que un portador de una inversión pericéntrica equilibrada corre un riesgo de aproximadamente 5% a 10% para tener un niño con desequilibrio viable si

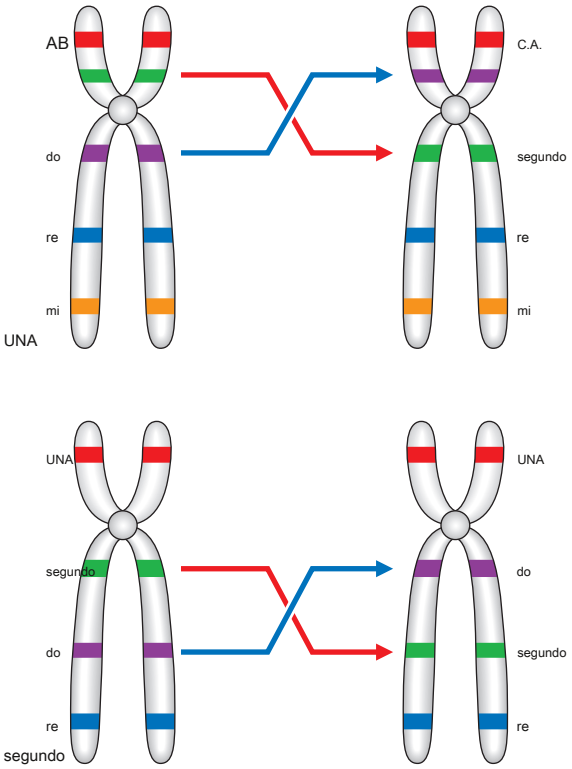


FIGURA 3.22 **UNA, Pericentric y, SEGUNDO, inversiones paracéntricas.**
(Cortesía del Dr. J. Delhanty, Galton Laboratory, Londres).

que la inversión ya ha dado como resultado el nacimiento de un bebé anormal. El riesgo está más cerca de 1% si la inversión ha sido comprobada debido a una historia de aborto involuntario recurrente.

Inversiones paracéntricas. Si se produce un cruce en el segmento invertido de una inversión paracéntrica, esto se traducirá en cromosomas recombinantes que son o bien acéntrico o dicéntrico (Figura 3.23 *segundo*). acéntricas cromosomas, que en rigor deberían ser conocidos como fragmentos cromosómicos, no pueden someterse a la división mitótica, por lo que la supervivencia de un embrión con un reordenamiento de este tipo es muy poco común. cromosomas dicéntricos son inherentemente inestables durante la división celular y son, por lo tanto, también poco probable que sea compatible con la supervivencia del embrión. Por lo tanto, en general, la probabilidad de que una inversión paracéntrica padres equilibrada dará como resultado el nacimiento de un bebé anormal es extremadamente bajo.

cromosomas en anillo

UNA **cromosoma en anillo** se forma cuando se produce una ruptura en cada brazo de un cromosoma dejando dos 'pegajosa' termina en la porción central que reúnen como un anillo (Figura 3.24). Los dos fragmentos cromosómicos distales se pierden de manera que, si el cromosoma involucrado es un autosoma, los efectos son generalmente grave.

cromosomas en anillo son a menudo inestables en la mitosis por lo que es común encontrar un cromosoma en anillo de sólo una parte de las células. Las otras células en el individuo son generalmente monosómica debido a la ausencia del cromosoma anillo.

isocromosomas

Un isochromosome muestra la pérdida de un brazo con la duplicación de la otra. La explicación más probable para la formación de un isocromosoma es que el centrómero ha dividido transversalmente en lugar de longitudinalmente. Lo mas común

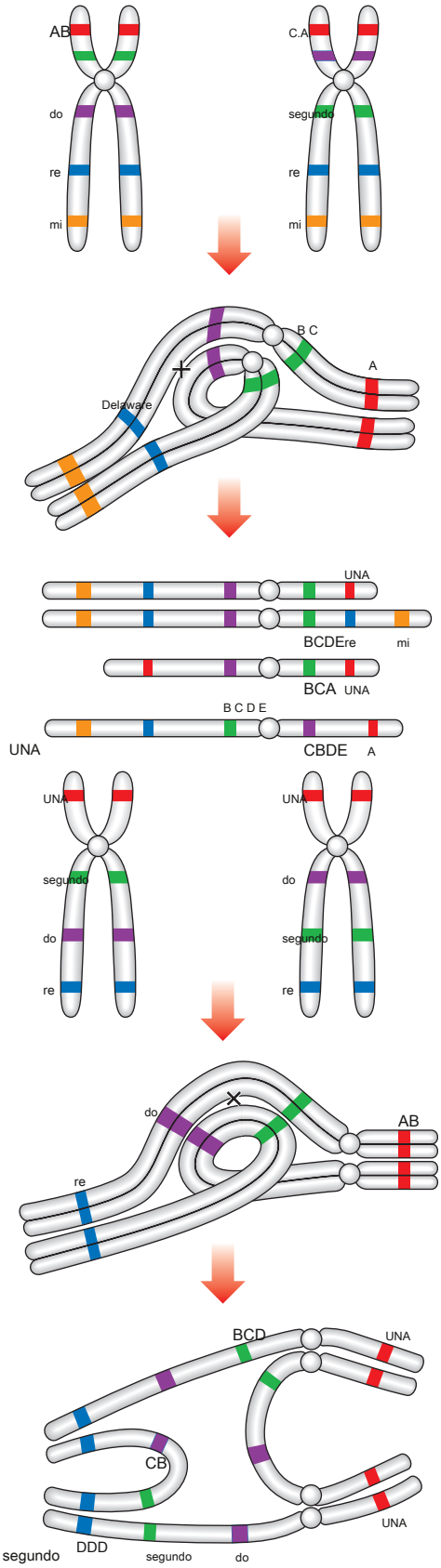


FIGURA 3.23 Mecanismo de producción de cromosomas desequilibrada recombinantes a partir de, **UNA,** pericentric y, **SEGUNDO,** inversiones paracéntricas por cruzar en un bucle de inversión. (*Cortesía del Dr. J. Delhanty, Laboratorio Galton, Londres).*



FIGURA 3.24 cariotipo parcial que muestra un cromosoma anillo 9.
(Cortesía Meg Heath, City Hospital, Nottingham).

isochromosome encontrado es la que consta de dos brazos largos del cromosoma X. Esto representa hasta el 15% de todos los casos de síndrome de Turner (pag. 240).

El mosaicismo y quimerismo (mixoploidia)

mosaicismo

mosaicismo se puede definir como la presencia en un individuo, o en un tejido, de dos o más líneas de células que difieren en su constitución genética, pero se derivan de un solo cigoto, es decir, que tienen el mismo origen genético. mosaicismo Cromosoma suele ser resultado de la no disyunción en una división mitótica embrionario temprano con la persistencia de más de una línea celular. Si, por ejemplo, las dos cromátidas de un cromosoma número 21 no pudieron separar en la segunda división mitótica en un cigoto humano (Figura 3.25), Esto resultaría en el cigoto de cuatro célula que tiene dos células con 46 cromosomas, una célula con 47 cromosomas (trisomía 21), y una célula con 45 cromosomas (monosomía 21). La línea celular resultante con 45 cromosomas probablemente no sobreviviría, de modo que se esperaría que el embrión resultante para mostrar aproximadamente un 33% mosaicismo de trisomía

21. El mosaicismo representa el 1% y el 2% de todos los casos clínicamente reconocidos del síndrome de Down.

El mosaicismo también puede existir en un nivel molecular si surge una nueva mutación en una división somática o principios de células de la línea germinal (pag. 76). La posibilidad de la línea germinal o mosaicismo gonadal es un particular,

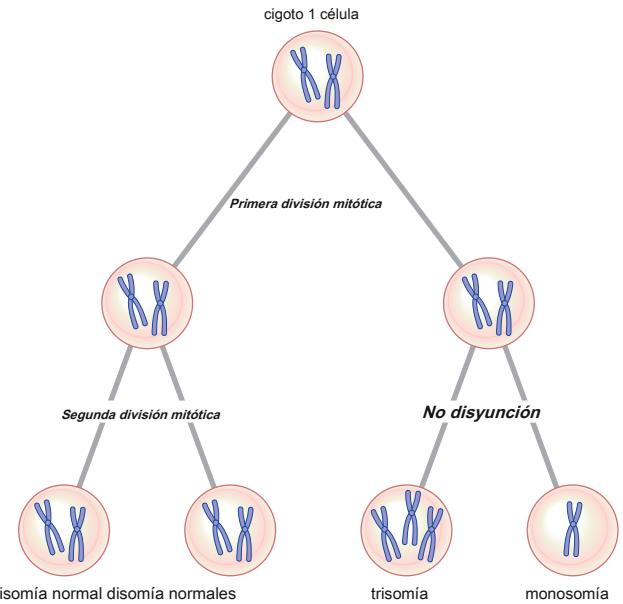


FIGURA 3.25 Generación de mosaicismo somático causado por la no disyunción mitótica.

preocupación cuando se aconseja a los padres de un niño en el que una condición como la distrofia muscular de Duchenne (pag. 281) Es un caso aislado.

quimerismo

quimerismo se puede definir como la presencia en un individuo de dos o más genéticamente distintas líneas celulares derivadas de más de un cigoto; es decir, que tienen un origen genético diferente. La palabra *quimera* se deriva del monstruo de la mitología griega que tenía la cabeza de un león, cuerpo de cabra y cola de un dragón. quimeras humanos son de dos tipos: las quimeras dispermic y quimeras de sangre.

Dispermic quimeras

Estos son el resultado de la doble fertilización mediante el cual dos espermatozoides genéticamente diferentes fertilizar dos óvulos y los dos cigotos resultantes se fusionan para formar un embrión. Si los dos cigotos son de diferente sexo, el embrión quimérico puede convertirse en un individuo con hermafroditismo verdadero (pag. 123) Y un cariotipo XX / XY. quimeras de ratón de este tipo se pueden producir ahora experimentalmente en el laboratorio para facilitar el estudio de la transferencia de genes.

Las quimeras de sangre

quimeras de sangre como resultado de un intercambio de las células, a través de la placenta, entre gemelos no idénticos en el útero. Por ejemplo, 90% de las células de uno de los gemelos puede tener un cariotipo XY con células rojas de la sangre que muestran predominantemente grupo B de sangre, mientras que el 90% de las células del otro gemelo puede tener un cariotipo XX con células rojas de la sangre que muestra predominantemente el grupo sanguíneo A. Se desde hace tiempo se reconoce que, cuando nacen terneros gemelos de sexo opuesto, la hembra puede tener genitales ambiguos. Esto es porque la ternera, conocido como **freemartin,** ha adquirido el componente de XY en el útero a través de conexiones vasculares entre las placentas y se convierte en masculinizado través de la exposición a las hormonas masculinas.

OTRAS LECTURAS

Gardner, RJM, Sutherland, GR, Shaffer, LG, 2013. Las anomalías citogenéticas y el consejo genético, 4ª ed. Medicina Oxford.

Un recurso ricamente ilustrada, la combinación de conceptos básicos de análisis cromosómico con aplicaciones prácticas de los recientes avances en la citogenética molecular.

Gersen, SL, Keagle, MB (Eds.), 2013. Los principios de la citogenética clínica, 3ª ed. Humana Press, Totowa, Nueva Jersey.

Una guía detallada de varios autores a todos los aspectos de laboratorio y citogenética clínica.

Shaffer, LG, McGowan-Jordan, J., Schmid, M. (Eds.), 2013. Un sistema internacional de nomenclatura citogenética humana. Karger, Basilea.

Una guía de referencia indispensable dar detalles de cómo se deben describir las anomalías cromosómicas.

Speicher, MR, Carter, NP, 2006. Los nuevos citogenética: desdibujando los límites con la biología molecular. Nat Rev Genet 6, 782-792.

Una revisión de las técnicas de citogenética molecular.

Tjio, JH, Levan, A., 1956. El número de cromosomas del hombre. Hereditas 42, 1-6.

Un artículo de referencia que describe un método fiable para el estudio de los cromosomas humanos y dio a luz el tema de la citogenética clínica.

Sitio web

Centro Nacional de Información Biotecnológica. Microarrays: saltando lejos en los misterios de la ciencia y la medicina. En línea. http: // www.auburn.edu/academic/classes/biol/3020/iActivities/CGAP/ Microarrays% 20Factsheet.htm

ELEMENTOS

1 El cariotipo humano normal se compone de 46 cromosomas que consta de 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales, XX en la mujer y XY en el varón.

2 Cada cromosoma se compone de un corto (p) y el brazo largo (q) sumado en el centrómero. Los cromosomas se analizaron utilizando células cultivadas, y los patrones de bandas específicas pueden ser identificadas por medio de técnicas especiales de tinción. técnicas de citogenética molecular, tales como la fluorescencia de hibridación in situ (FISH) se pueden utilizar para detectar y caracterizar anomalías cromosómicas sutiles.

3 Durante la mitosis en la división celular somática los dos hermana cromátidas de cada cromosoma separada, de una cromátida que pasa a cada célula hija. Durante la meiosis, que se produce durante la etapa final de la gametogénesis, cromosomas homólogos par, los segmentos de cambio y, a continuación se segregan independientemente a los gametos hija maduros.

4 Las anomalías cromosómicas pueden ser estructurales o numérico. Las anomalías numéricas incluyen la trisomía y poliploidía. En la trisomía un único cromosoma adicional está presente, por lo general como resultado de la no disyunción en la primera o segunda división meiótica. En la poliploidía, tres o más juegos completos de haploides están presentes en lugar del complemento diploide habitual.

5 anormalidades estructurales incluyen translocaciones, inversiones, inserciones, anillos, y deleciones. Las translocaciones pueden ser equilibrada o desequilibrada. Los portadores de translocaciones equilibradas están en riesgo de tener hijos con reordenamientos desequilibradas; estos niños son a menudo gravemente afectados.

Capítulo 4

Encontrar la causa de enfermedades monogénicas mediante la identificación de Enfermedades genes

Una enfermedad o trastorno se define como **raro** en Europa cuando afecta a menos de 1 en 2000. En los Estados Unidos, la definición es que menos de 200.000 americanos se ven afectados en un momento dado. Se estima que hay más de 6000 enfermedades raras, lo que significa que, en conjunto, estas enfermedades raras no son poco comunes y afectan a 1 de cada 17 de la población europea. Más del 80% tiene una base genética, mientras que otros son el resultado de infecciones, alergias y las causas ambientales, o son degenerativas y proliferativas.

La identificación del gen asociado con un solo gen heredado (**monogénica)** trastorno, además de tener aplicación de diagnóstico clínico inmediato, permitirá una comprensión de la base del desarrollo de la patología con la perspectiva de posibles intervenciones terapéuticas. La base molecular de más de 4500 fenotipos de la enfermedad se conoce ahora y la velocidad a la que se han identificado genes de trastorno de un solo gen continúa aumentando exponencialmente.

Los primeros genes de enfermedades humanas identificadas fueron aquellos con una base bioquímica donde fue posible purificar y secuenciar el producto de gen. El desarrollo de técnicas de ADN recombinante en la década de 1980 activar estrategias de cartografía física y dio lugar a un nuevo enfoque, la clonación posicional. Esto describe la identificación de un gen puramente sobre la base de su ubicación, sin ningún conocimiento previo de su función. primeros éxitos notables fueron la identificación del gen de la distrofina (mutado en la distrofia muscular de Duchenne) y el gen regulador transmembrana de la fibrosis quística. Los pacientes con anomalías cromosómicas o reordenamientos han proporcionado a menudo pistas importantes, poniendo de relieve la región cromosómica probable de un gen asociado con la enfermedad (Tabla 4.1).

En la década de 1990 un conjunto de todo el genoma de los microsatélites se construyó con aproximadamente un marcador por 10 centimorgans (cm). Estos 350 marcadores podrían ser amplificados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los estudios de mapeo genético facilitados que condujeron a la identificación de miles de genes. Este enfoque fue reemplazado por micromatrices de ADN o 'polimorfismo de nucleótido único (SNP) chips'. A pesar de SNPs (pag. 50) Son menos informativos que los microsatélites, que se pueden calificar de forma automática y microarrays están comercialmente disponibles con varios millones de SNP distribuidos por todo el genoma.

El paso común para todas las aproximaciones para identificar genes de enfermedades humanas es la identificación de un gen candidato (Figura 4.1). Los genes candidatos pueden sugerirse a partir de modelos animales de la enfermedad o por **homología,** o bien a una **paralogous** gen humano (por ejemplo, donde existen familias multigénicas) o a una **ortólogos** gen en otra especie. Con la secuenciación del genoma humano ha completado, también es posible encontrar nuevos genes de la enfermedad mediante la búsqueda en las bases de datos genéticas (es decir, ' *in silico* ').

Los acontecimientos recientes en la tecnología de secuenciación que significan **exoma** secuenciación (análisis de las regiones codificantes de todos los conocidos genes) o secuenciación del genoma completo son ahora estrategias viables para la identificación de genes de enfermedades por identificación directa de la mutación causal en una familia (o familias) con uno o más individuos afectados. En consecuencia, la escala de tiempo para la identificación de genes de enfermedades humanas ha disminuido dramáticamente de un período de años (por ejemplo, la búsqueda del gen de la fibrosis quística en los años 1980) para semanas o incluso días.

Independiente de la posición La identificación de genes de enfermedades humanas

Antes de que se desarrollaron técnicas de mapeo genético, los primeros genes de enfermedades humanas se identificaron a través del conocimiento del producto de proteína. Para los trastornos con una base bioquímica, esto era una estrategia particularmente exitosa.

clonación funcional

clonación funcional describe la identificación de un gen de la enfermedad humana a través del conocimiento de su producto proteico. A partir de la secuencia de aminoácidos de una proteína, las sondas de oligonucleótidos pueden ser sintetizados para actuar como sondas **para el cribado de bibliotecas de ADN complementario (ADNc) (pag. 44). Un enfoque** alternativo fue generar un anticuerpo a la proteína para el cribado de una biblioteca de expresión de ADNc.

El uso de modelos animales

El reconocimiento de las características fenotípicas en un organismo modelo, como el ratón, que son similares a los observados en las personas afectadas con un trastorno hereditario, permitió la posibilidad de clonar el gen en el organismo modelo para llevar a la más rápida

Tabla 4.1 Estrategias históricos para la identificación de genes de enfermedades

Año	Estrategia	Ejemplos de Aplicación
1985	Los pacientes con anomalías cromosómicas	*DMD* las mutaciones que causan la distrofia muscular de Duchenne
1989	Enlace en la cartografía	*CFTR* mutaciones que causan fibrosis quística
1990	mapeo autozygosity	Muchos genes de enfermedades recesivas identificados en las genealogías consanguíneos
1992	Los modelos animales	*PAX3* las mutaciones que causan el síndrome de Waardenburg
1999	clonación RAPID de expansión de repetición de trinucleótidos	CTG repetir expansión que causa ataxia espinocerebelosa tipo 8
2010	La secuenciación del exoma	*DHOD* las mutaciones que causan el síndrome de Miller

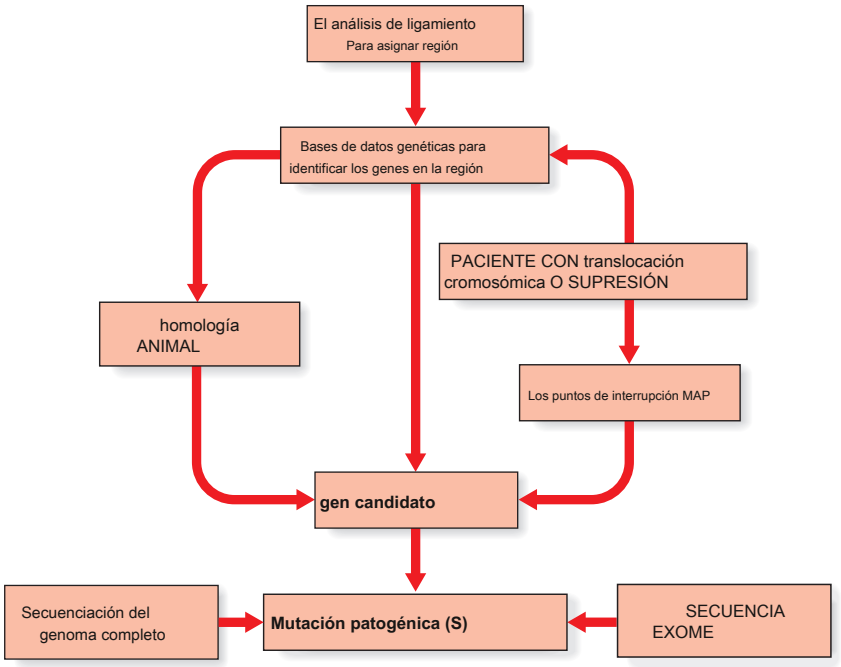


FIGURA 4.1 Rutas hacia la identificación de genes de enfermedades humanas.

identificación del gen responsable en los seres humanos. Un ejemplo de este enfoque fue el mapeo del gen responsable de la enfermedad hereditaria de la pigmentación y la sordera conocida como síndrome de Waardenburg (pag. 109) En el brazo largo del cromosoma humano 2. Esta región del cromosoma 2 muestra una extensa homología, o lo que es conocido como synteny, a la región del cromosoma 1 del ratón para la que el gen para el mutante pigmentaria murino conocido como *Mancha* había sido asignado. El mapeo de la murino *Pax3* gen, que codifica un factor de transcripción expresado en el sistema nervioso en desarrollo, a esta región sugieren que como gen candidato posicional para el trastorno. Se sugirió que las alteraciones pigmentarias pueden surgir en base a que los melanocitos, en el que la síntesis de melanina tiene lugar, se derivan de la cresta neural. La identificación de mutaciones en *PAX3,* el homólogo humano, lo confirmó como el gen responsable del síndrome de Waardenburg.

Mapeo de repeticiones de trinucleótidos Trastornos

Un número de enfermedades humanas son atribuibles a las expansiones de repeticiones de trinucleótidos (véase Tabla 2.5) Y, en particular expansiones de repetición CAG que causan tractos poliglutamato extendidos en la enfermedad de Huntington y muchas formas de ataxia espinocerebelosa. Un método desarrollado a buscar nuevas expansiones de repetición de trinucleótidos en el ADN genómico de los pacientes afectados condujo a la identificación con éxito de una expansión de repetición CTG en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 8.

La clonación posicional

La clonación posicional describe la identificación de un gen de la enfermedad a través de su ubicación en el genoma humano, sin conocimiento previo de su función. También se describe como **genética inversa** ya que implica un enfoque opuesto al de clonación funcional, en el que la proteína es el punto de partida.

El análisis de ligamiento

Mapeo genético, o análisis de ligamiento (pag. 90), Se basa en las distancias genéticas que se miden en centimorgans (cm). Un genética distancia de 1 cm es la distancia entre dos genes que muestran 1% de recombinación, es decir, en 1% de meioses no serán co-heredado los genes y es equivalente a aproximadamente 1 Mb (1 millón de bases). El análisis de ligamiento es el primer paso en la clonación posicional que define un intervalo de genética para el análisis adicional.

El análisis de ligamiento se puede realizar de una sola gran familia, o para múltiples familias, aunque esto supone que no hay heterogeneidad genética (pag. 317). El uso de marcadores genéticos localizados por todo el genoma se describe como una **En todo el genoma de exploración.** En la década de 1990, todo el genoma explora utilizan marcadores de microsatélites (un conjunto comercial de 350 marcadores fue popular), pero fueron reemplazados con microarrays donde el análisis de varios millones de SNPs presentó mayor poder estadístico.

mapeo autozygosity (también conocida como mapeo de homocigosidad) es una forma poderosa de análisis de ligamiento utiliza para asignar trastornos recesivos autosómicos en las genealogías consanguíneos (pag. 320). Autozygosity se produce cuando los miembros afectados de una familia son homocigotos en loci particulares debido a que son idénticos por descendencia de un ancestro común.

A mediados de la década de 1980, la vinculación de la fibrosis quística (CF) en el cromosoma 7 fue encontrado por probar casi 50 familias caucásicas con cientos de marcadores de ADN. El gen se mapea a una región de 500 kilobases (kb) entre los marcadores *REUNIÓ* y *D7S8* en la banda cromosómica 7q31-32, cuando se hizo evidente que la mayoría de los cromosomas CF tenía un conjunto particular de alelos para estos marcadores (haplotipo compartido) que se encontró en sólo el 25% de los cromosomas no FQ. Este hallazgo se describe como **desequilibrio de ligamiento** y sugiere una mutación común de un efecto fundador (pag. 92). estudios de mapeo físico extensas finalmente condujo a la identificación de cuatro genes dentro del intervalo genético identificado por análisis de ligamiento, y en 1989 se encontró una deleción de 3 pb en el receptor transmembrana de fibrosis quística (*CFTR)* gene. Esta mutación (p.Phe508del) estaba presente en aproximadamente el 70% de los cromosomas de CF y 2% a 3% de los cromosomas no CF, en consonancia con la frecuencia portadora de 1 en 25 en los caucásicos.

Análisis contig

El objetivo del análisis de ligamiento es reducir la región de vinculación en la medida de lo posible para identificar una región candidata. Antes de la publicación de la secuencia del genoma humano, el siguiente paso fue construir una **contig.** Este contig contendría una serie de fragmentos solapantes de ADN clonado que representan toda la región candidata. Estos fragmentos clonados se utilizaron luego para cribar bibliotecas de ADNc, para buscar las islas CpG (que normalmente se encuentran cerca de genes), por secante zoo (selección basada en la conservación evolutiva) y atrapamiento de exones (para identificar regiones de codificación a través de los sitios de empalme funcionales). El requisito para la clonación de la región de interés llevó a la frase 'la clonación del gen' para una enfermedad particular.

Las anomalías cromosómicas

Ocasionalmente, los individuos se reconocen con trastornos de un solo gen que se encuentran también tener anomalías cromosómicas estructurales. El primer indicio de que el gen responsable de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) (pag. 281) Se encuentra en el brazo corto del cromosoma X fue la identificación de un número de hembras con DMD que también se encontró que tenían un reordenamiento cromosómico entre un autosoma y una región específica del brazo corto de uno de sus cromosomas X. Aislamiento de clones de ADN que abarca la región del cromosoma X implicado en el reordenamiento conducido en uno de tales hembra información a más detallada genemapping así como a la eventual clonación del *DMD* o gen de la distrofina (pag. 281).

Al mismo tiempo que estas observaciones, un macho se informó con tres trastornos ligados al cromosoma X: DMD, enfermedad granulomatosa crónica, y retinitis pigmentosa. También tuvo un grupo de glóbulos rojos ligada al cromosoma X inusual conocido como el fenotipo McLeod. Se sugirió que él podría tener una deleción de un número de genes en el brazo corto de su cromosoma X, incluyendo la *DMD* gen, o lo que se denomina ahora una **síndrome de genes contiguos.** análisis de los cromosomas prometaphase detallada reveló ser el caso. ADN a partir de este individuo se usó en gran exceso para hibridar en reasociación competitivo, en condiciones especiales, con el ADN de personas con múltiples cromosomas X para enriquecer para las secuencias de ADN que carecía, el llamado ***pag*** henol ***mi*** volución ***r*** eassociation ***t*** echnique, o Pert, lo que permitió el aislamiento de clones de ADN que contienen porciones de la *DMD* gene.

Los genes candidatos

Buscar las bases de datos de genes con una función de probabilidades de estar involucrados en la patogénesis del trastorno hereditario también puede sugerir lo que se conoce como **genes candidatos.** Si una enfermedad se ha mapeado en una región cromosómica particular, cualquier mapeo de genes a la región es un gen candidato posicional. Los datos sobre el patrón de expresión, la temporización, y la distribución de tejidos y células tipos pueden sugerir que un cierto gen candidato posicional o genes es más probable que sea responsable de las características fenotípicas observadas en personas afectadas con un trastorno de un solo gen particular. Las herramientas de software se utilizan para buscar bases de datos de secuencias de ADN genómico para homología de secuencia con genes conocidos, así como secuencias de ADN específicas para todos los genes, tales como las uniones conservadas intrón-exón de empalme, secuencias promotoras, sitios de poliadenilación y tramos de marcos de lectura abierta (ORFs).

Identificación de un gen con homología con un gen conocido causando un trastorno hereditario reconocido puede sugerir como un posible gen candidato para otros trastornos hereditarios con una fenotipo similar. Por ejemplo, la identificación de mutaciones en el gen de la conexina 26, que codifica una de las proteínas que constituyen las uniones gap entre las células que causan el deterioro de audición neurosensorial o sordera, ha conducido a la identificación de otras conexinas responsables de la deficiencia auditiva heredada o sordera.

Las pruebas confirmatorias de que un gen candidato es un gen de la enfermedad

Búsqueda de mutaciones de pérdida de función o múltiples mutaciones diferentes que dan lugar al mismo fenotipo proporciona evidencia de apoyo que un gen candidato potencial está asociada con un trastorno. Por ejemplo, en ausencia de datos funcionales para demostrar el efecto de la mutación p.Phe508del en la proteína CFTR, la confirmación de que las mutaciones en el *CFTR* gen causado fibrosis quística fue proporcionado por la mutación sin sentido p.Gly542X.

Otra prueba se busca a partir de estudios de expresión génica para comprobar que el gen candidato se expresa en los tejidos apropiados y en las etapas relevantes del desarrollo. La producción de un modelo de animal transgénico por la introducción específica de la mutación en el gen homólogo en otra especie que se muestra a exhibir características fenotípicas similares a los observados en las personas afectadas con el trastorno, o la restauración del fenotipo normal, por transfección de la normalidad gen en una línea celular, proporciona prueba final de que el gen candidato y el gen de la enfermedad son una y la misma.

Generación de modelos de animales transgénicos es un proceso largo y caro, pero una nueva tecnología de edición genoma, CRISPR / Cas9 (agrupado intercaladas regularmente de repetición palindromic corto / CRISPR-asociado 9), proporciona una herramienta poderosa para investigar mutaciones genéticas identificadas en los pacientes, ya sea en los sistemas celulares o modelos animales (Figura 4.2). Este sistema utiliza un ARN de guía (gRNA) para reclutar Cas9 nucleasa para el locus diana por complementariedad de secuencia e induce roturas de cadena doble (DSBs). Estos DSBs se pueden utilizar para introducir modificaciones de secuencia específicos a través de un mecanismo de reparación dependiente de la homología. Por la microinyección de ARN sintetizados y secuencias de ADN donante en cigotos de ratón es posible introducir un modelo de ratón con una mutación de genes específicos dentro de unos pocos meses.

El Proyecto Genoma Humano

A partir del Proyecto Genoma Humano

El concepto de un mapa del genoma humano fue propuesto por primera vez en 1969 por Victor McKusick (ver Figura 1.5 , pag. 5), Uno de los padres fundadores de la genética médica. talleres de mapeo de genes humanos se llevan a cabo regularmente de 1973 a cotejar los datos de mapeo. La idea de un proyecto del genoma humano dedicado venía de una reunión en 1986. El Proyecto del Genoma Humano de Estados Unidos comenzó en 1991 y se estima que tiene un costo aproximado 2.7 mil millones de dólares estadounidenses. Otras naciones, como Francia, el Reino Unido y Japón, pronto siguieron con sus propios programas nacionales importantes del genoma humano y, posteriormente, se les unió un número de otros países. Estos proyectos nacionales individuales fueron coordinadas por la Organización del Genoma Humano (HUGO), una organización internacional creada para fomentar la colaboración entre los científicos del genoma.

Aunque el objetivo principal del Proyecto Genoma Humano fue secuenciar los 3 × 10_9 pares de bases del genoma humano, esto fue sólo uno de los seis principales objetivos / áreas de trabajo del Proyecto del Genoma Humano.

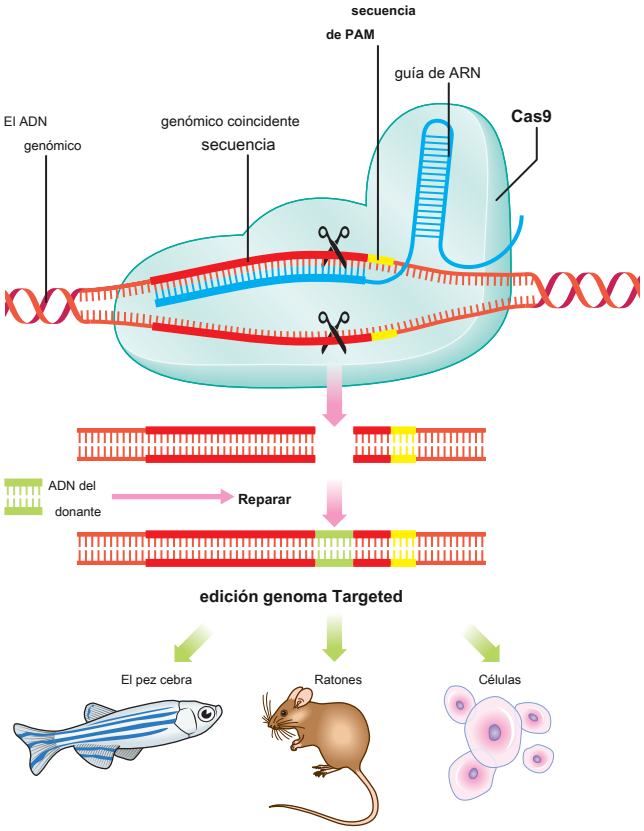


Figura 4.2 Ilustración esquemática de la edición del genoma utilizando CRISPR / Cas 9 tecnología. Una guía de ARN (gRNA) está diseñado para que coincida con la secuencia genómica de interés. El gRNA está diseñado para atacar la secuencia genómica de 19-23 pb en el extremo 5 ' lado de la PAM (secuencia NGG). El gRNA recluta Cas9 nucleasa para el locus diana e induce roturas de cadena doble (indicados por las tijeras). La secuencia de ADN donante se introduce mediante reparación dependiente de la homología. CRISPR / Cas 9 tecnologıa puede ser utilizado para generar modificado células bacterianas o de humanos para *in vitro* estudios o una gama de diferentes modelos animales para *en vivo* investigación.

Mapas de genes humanos y Cartografía de enfermedades hereditarias Humano

centros de la cartografía del genoma designados estaban involucrados en la coordinación y la producción de mapas genéticos o de la recombinación y físico del genoma humano. Los mapas genéticos implicados inicialmente la producción de bastante resolución de bajo nivel mapas basados en polimórfica di-número variable, tri- y repeticiones en tándem tetranucleotide (pag. 11) Espaciados a aproximadamente 10 cm intervalos a lo largo del genoma.

La información de asignación de estos mapas genéticos se integró con los mapas físicos de alta resolución (Figura 4.3). El acceso a la información detallada a partir de estos mapas genéticos y físicos de alta resolución permitió grupos individuales de investigación, a menudo interesados en una enfermedad específica o particular, heredado o grupo de enfermedades, con rapidez y precisión para localizar o mapear un gen de la enfermedad a una región específica de un cromosoma .

Desarrollo de Nuevas Tecnologías de ADN

Un segundo objetivo principal fue el desarrollo de nuevas tecnologías de ADN para la investigación del genoma humano. Por ejemplo, al principio del Proyecto Genoma Humano, la tecnología involucrada

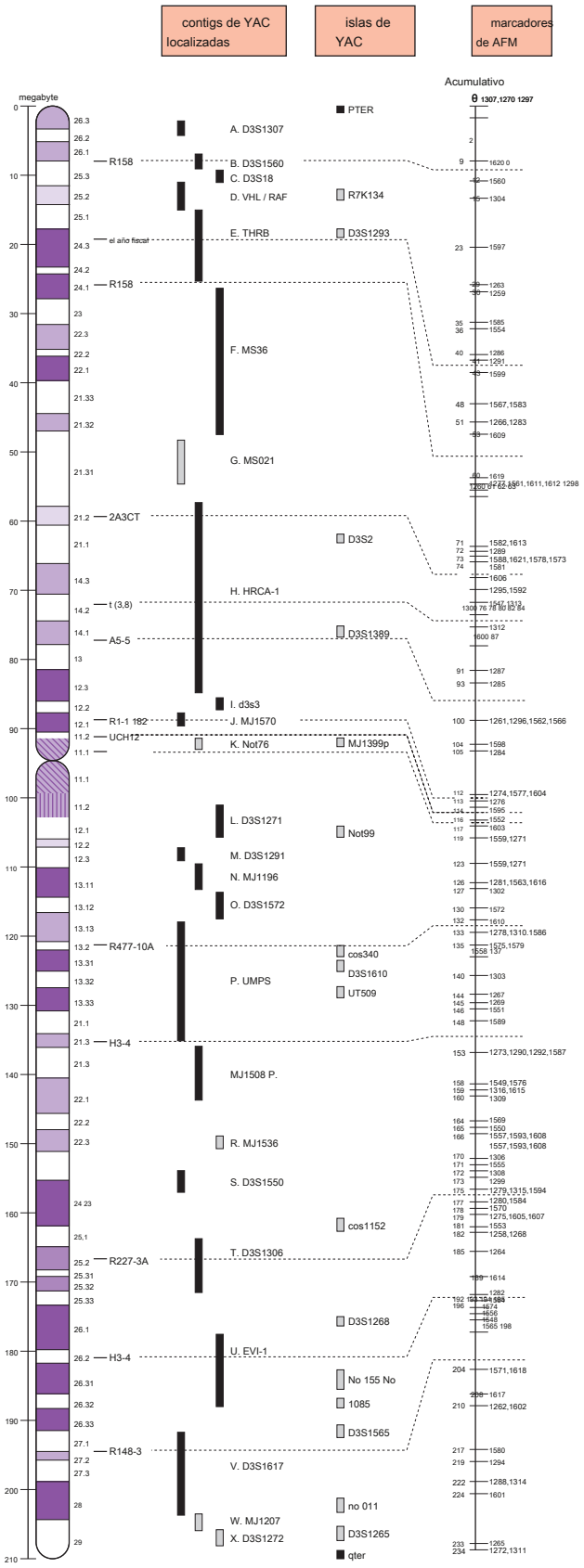


FIGURA 4.3 Un mapa resumen de cromosoma humano 3, esti- acoplado a ser 210 Mb de tamaño, que integra datos de mapas físicos cubiertos por 24 contigs de YAC y el mapa genético Genethon con el mapa de distancias acumulativas. (*De Gemmill RM, Chumakov I, Scott P, et al 1995 A de segunda generación mapa YAC contig del cromosoma humano 3. Nature 377: 299-319; con permiso.)*

en la secuenciación del ADN fue muy lento, laborioso y relativamente caro. El desarrollo de automatizado de alto rendimiento secuenciadores capilares y robustos kits de secuenciación fluorescente transformó la facilidad y coste de los proyectos de secuenciación de ADN a gran escala.

Secuenciación del Genoma Humano

Aunque la secuenciación de todo el genoma humano se habría visto a ser el foco principal de la obvia el Proyecto Genoma Humano, en un principio no era la propuesta sencilla que parecía. El genoma humano contiene grandes secciones de ADN repetitivo (pag. 11) Que eran técnicamente difícil de clonar y secuenciar. Además, parecería una pérdida de tiempo para recoger datos de la secuencia en el genoma completo cuando sólo una pequeña proporción se compone de secuencias o genes expresados, siendo este último más probabilidades de ser las regiones de mayor importancia médica y biológica. Por otra parte, la magnitud de la perspectiva de la secuenciación de los $3 \times 10_9$ pares de bases del genoma humano parecían abrumadora. Con la tecnología de secuenciación convencional, tal como se llevó a cabo a principios de 1990, se estimó que un solo trabajador de laboratorio podría secuenciar hasta aproximadamente 2000 pares de bases por día.

Los proyectos que implican secuenciación de otros organismos con genomas más pequeños mostraron la cantidad de trabajo involucrado, así como la forma en la tasa de producción de datos de secuencias aumentó con el desarrollo de nuevas tecnologías de ADN. Por ejemplo, con los esfuerzos iniciales en la producción de datos de la secuencia del genoma de la levadura, se tomó una colaboración internacional que implica 35 laboratorios en 17 países desde 1989 hasta 1995 a la secuencia justo 315000 pb del cromosoma 3, uno de los 16 cromosomas que componen el 14 millones de base pares de genoma de la levadura. Los avances en tecnologías de ADN destinados, sin embargo, que por el medio de 1995, más de la mitad del genoma de la levadura había sido secuenciado, con la secuencia genómica completa que se informa al año siguiente.

Otros avances en la tecnología de secuenciación de ADN condujo a la publicación de la secuencia completa del nematodo *Caenorhabditis elegans* en 1998 y los 50 millones de pares de bases de la secuencia de ADN del cromosoma humano 22 en el extremo de 1999. Como consecuencia de estos avances técnicos, el 'borrador de trabajo' secuencia, que cubren el 90% del genoma humano, fue publicado en febrero de 2001 . la secuencia de acabado (cobertura de más del 99%) se anunció más de 2 años antes de lo previsto en abril de 2003, el 50 aniversario del descubrimiento de la doble hélice de ADN. Los investigadores ahora tienen acceso al catálogo completo de aproximadamente 20.000 genes, y la secuencia del genoma humano será la base de la investigación biomédica en las próximas décadas.

Éticas, legales y sociales Cuestiones del Proyecto del Genoma Humano

Los rápidos avances en la ciencia y la aplicación de los avances del Proyecto del Genoma Humano presentan problemas éticos complejos, tanto para el individuo y la sociedad. Estos problemas incluyen los de relevancia práctica inmediata, tales como quién es el propietario y debe controlar la información genética con respecto a la privacidad y confidencialidad; que tiene derecho a acceder a ella y cómo; si debe ser utilizado por los empleadores, escuelas, etc .; el impacto psicológico y el potencial de la estigmatización de las personas positivas para las pruebas genéticas; y el uso de pruebas genéticas en la toma de decisiones reproductivas. Otros temas incluyen el concepto de discapacidad / diferencias que tienen una base genética en relación con el tratamiento de trastornos genéticos o enfermedades por terapia génica y la posibilidad de mejora genética (es decir, el uso de la terapia génica para suministrar ciertas características, tales como la altura). Por último, los temas necesarios para resolver con respecto a la pertinencia y la equidad del uso de las nuevas tecnologías genéticas y genómicas con la priorización del uso de los recursos públicos y los derechos de participación y de propiedades comerciales, especialmente con respecto a las patentes.

Desarrollo de Bioinformática

Bioinformática era esencial para el éxito general del Proyecto Genoma Humano. Este es un campo interdisciplinario que desarrolla métodos y herramientas de software para la comprensión de los datos biológicos. Bioinformáticos fueron responsables de la creación de instalaciones para recoger, almacenar, organizar, interpretar, analizar y comunicar los datos del proyecto a la comunidad científica en general. Era vital para cualquier persona involucrada en cualquier aspecto del Proyecto del Genoma Humano para tener un acceso rápido y fácil a los datos / información que surge de ella. Esta difusión de la información fue recibida por el establecimiento de un gran número de bases de datos electrónicas disponibles en la World Wide Web en Internet (ver Apéndice). Estos incluyen proteínas y bases de datos de secuencias de ADN (por ejemplo, GenBank, EMBL), datos del genoma anotado (Ensembl y UCSC Genoma Bioinformática) y el catálogo de enfermedades hereditarias en los seres humanos (herencia mendeliana en el hombre, o OMIM).

La genómica comparativa

Además del Proyecto Genoma Humano, había proyectos del genoma separados para un número de otras especies, por lo que se conoce como "organismos modelo. Estas incluidos diversos organismos procariotas tales como las bacterias *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae,* así como organismos eucariotas, tales como *Saccharomyces cerevisiae (* levadura), *C. elegans (* flatworm), *Drosophila melanogaster (* mosca de la fruta), *Mus musculus (* ratón), *Rattus norvegicus (* rata), *Fugu rubripes (rubripes* pez globo), mosquitos, y el pez cebra. Estas *genómica comparativa* proyectos identificados muchos nuevos genes y eran de vital importancia en el Proyecto Genoma Humano, porque la cartografía de los homólogos humanos previstos nuevos genes candidatos " para las enfermedades hereditarias en los seres humanos.

La genómica funcional

La segunda forma importante en la que los organismos modelo demostraron ser muy valiosa en el Proyecto Genoma Humano fue proporcionando los medios para seguir la expresión de genes y la función de sus productos de la proteína en el desarrollo normal, así como su disfunción en trastornos hereditarios. Esto se conoce como **genómica funcional.**

Más allá del Proyecto del Genoma Humano

El objetivo de la genómica funcional es entender la relación entre el genoma de un organismo y su fenotipo. Hay muchos diferentes enfoques posibles. Por ejemplo, la capacidad para introducir mutaciones dirigidas en genes específicos permite la producción de modelos animales para estudiar la base pathodevelopmental para los trastornos humanos heredados, así como servir como un sistema de ensayo para la seguridad y eficacia de la terapia génica y otras modalidades de tratamiento (pag. 207). La genómica funcional incluye una serie de "ómicas", como (transcriptómica la expresion genica), (proteómica expresión de la proteína), y metabolómica (metabolitos).

La actividad y la expresión de genes codificantes de proteínas es modulada por la **regulome,** una colección de elementos de ADN que

incluye secuencias reguladoras (promotores, potenciadores y silenciadores) junto con regiones de estructura de la cromatina y la modificación de histonas. El proyecto ENCODE internacional (Enciclopedia de Elementos de ADN) tiene como objetivo identificar todos los elementos funcionales de ADN genómico, en las regiones tanto codificantes y no codificantes. En 2012 el proyecto publicado simultáneamente en 30 documentos *Naturaleza, Genome Biology* y *Genome Research*. Se informó de que más del 80% del genoma humano está implicado en la regulación de la expresión génica y mostraron enriquecimiento de GWAS SNPs (Capítulo 10) Dentro de no codificante elementos funcionales.

La comprensión de la relación entre la expresión génica y la variación del ADN a través de perfiles de transcriptoma en más de 40 tejidos diferentes a partir de 900 donantes post-mortem es el foco de la Expresión genotipo-Tissue (Gtex) Proyecto. Los primeros resultados han demostrado que algunas variantes afectan la expresión génica en un solo o restringido conjunto de tejidos, mientras que otras variantes pueden afectar la expresión del gen de múltiples tejidos pero en un grado variable a través de los diferentes tejidos.

La identificación de la etiología genética de enfermedades monogénicas por secuenciación de próxima generación

Esta nueva tecnología de secuenciación (descrito en el Capítulo 5) Ha revolucionado la identificación de genes de enfermedades humanas. En los últimos 5 años el número de fenotipos de la enfermedad con una base molecular conocido ha aumentado de 2700 a 4500. Cada mes se reportan más de 10 nuevos genes de enfermedades y anticipamos que la etiología genética de los aproximadamente 25% trastornos monogénicos restante no se han dilucidado durante los próximos años.

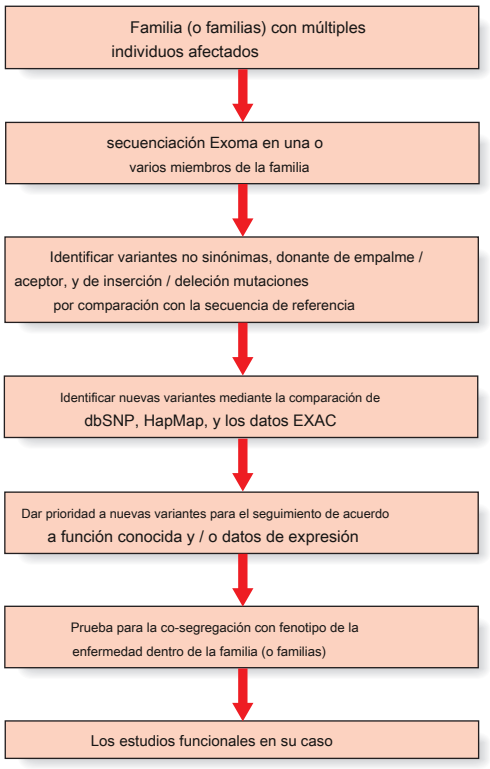


Figura 4.4 Una estrategia para la identificación de genes de enfermedades usando secuenciación del exoma.

La secuenciación del exoma

La primera utilización con éxito de la tecnología de secuenciación de nueva generación para la identificación de genes de enfermedades utilizó la estrategia de **exoma** secuenciación (Figura 4.4). Esto permitió a los investigadores para identificar mutaciones en el *DHODH* gen como la causa del síndrome de Miller. Aproximadamente 164.000 regiones que abarcan los exones y sus sitios de empalme conservadas (un total de 27 Mb) fueron secuenciados en un par de hermanos y probandos afectados de dos familias adicionales. variantes no sinónimas, las mutaciones donante de empalme / aceptor, o inserción de codificación / deleción se identificaron en casi 5.000 genes en cada uno de los dos hermanos afectados. Filtrado de estas variantes contra bases de datos públicas (dbSNP y HapMap) produjo nuevas variantes en menos de 500 genes. El análisis de los datos agrupados de los cuatro pacientes afectados reveló un solo gen, *DHODH,* que contenía dos alelos mutados en cada uno de los cuatro individuos.

Antes de embarcarse en la secuenciación del exoma en un intento de identificar la causa de una enfermedad monogénica, es importante identificar una estrategia adecuada con respecto a la estructura de pedigrí, selección de los casos para la secuenciación del exoma y el modo probable de herencia (Figura 4.5). Una estrategia de gran éxito es el enfoque "trio-análisis" para la detección de *de novo* heterocigotos mutaciones que causan trastornos con la aptitud biológica reducida (donde los pacientes no sobreviven hasta la edad reproductiva o no se reproducen). Un paciente afectado y sus no afectados, los padres no relacionados son secuenciados y las variantes filtraron para identificar heterocigotos variantes potencialmente nocivos presentes sólo en el probando. Si las muestras de los padres no están disponibles, es posible utilizar un análisis de cohortes de individuos no relacionados, afectados que comparten un fenotipo distintivo para identificar heterocigotos

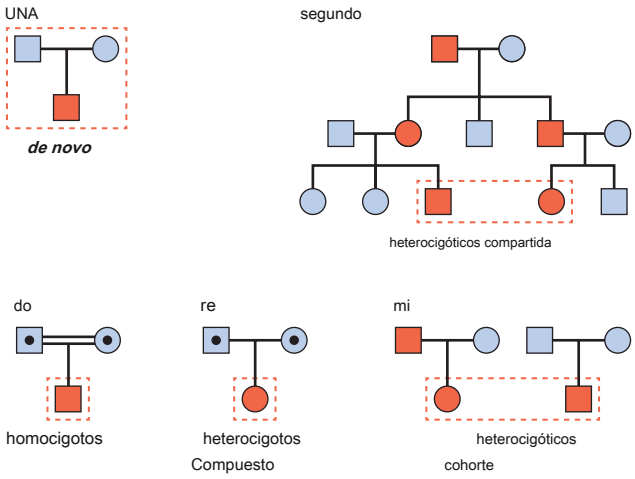


FIGURA 4.5 Estrategias para la identificación de genes de enfermedades por exoma o la secuenciación del genoma. El rojo se precipitó cajas indican indivi- duos dentro de las genealogías cuyas muestras son analizadas por exoma o la secuenciación del genoma. (**UNA)** análisis Trio de un paciente afectado y sus relacionados, padres no afectados para detectar heterocigotos *de novo* mutaciones. (**SEGUNDO)** vinculación enfoque de la secuenciación de los dos individuos afectados más alejadas en una Gree pedi- dominante para identificar variantes heterocigóticos compartidos que incluyen la mutación patógena. (**DO)** Análisis de un individuo afectado de un pedigrí guineous consan- para identificar variantes homocigóticas en un gen dentro de una región homocigótica. (**RE)** Análisis de un caso índice nacidos de padres no relacionados, no afectados para identificar mutaciones heterocigotos compuestos Gous en un solo gen. (**MI)** El análisis de cohortes de individuos no relacionados, afectados que comparten un fenotipo distintivo para identificar mutaciones heterocigóticas en el mismo gen.

mutaciones en el mismo gen. En un pedigrí dominante con múltiples pacientes afectados de una vinculación enfoque puede ser empleado donde se secuenciaron los dos individuos afectados más alejadas para identificar variantes heterocigóticos compartidos que incluyen la mutación patógena. Dado que cada individuo tiene aproximadamente 100 variantes codificantes de proteínas potencialmente deletéreos heterocigotos, la secuenciación de dos miembros de la familia separadas por cuatro meioses dará lugar a una lista corta de aproximadamente 12 variantes de genes. Secuenciación de un solo individuo afectado para identificar un trastorno recesivo causado por mutaciones heterocigotos compuestos también es posible. Para pedigrees consanguíneos, la secuenciación de una sola persona afectada puede identificar una mutación homocigótica en un gen localizado dentro de una región homocigótica. Tabla 4.2).

Habiendo seleccionado los pacientes más adecuados para exoma o la secuenciación del genoma, el siguiente paso crítico es para filtrar los variantes identificadas para dejar sólo una lista que incluye la mutación del gen causal o mutaciones. Esto se basa en la selección de bioinformática de variantes de acuerdo con efecto funcional y la exclusión de las variantes comunes utilizando bases de datos públicas. Bioinformática como una especialidad se ha expandido rápidamente desde la aplicación de secuenciación de próxima generación debido tanto el volumen y la complejidad de los datos generados.

A medida que el coste de la secuenciación de próxima generación cae, la secuenciación del genoma en lugar del exoma se hace más factible. La secuenciación del genoma requiere menos práctica en el tiempo de preparación de laboratorio y es capaz de detectar casi todos los tipos de mutaciones, incluyendo mutaciones intrónicas, mutaciones reguladoras, y reordenamientos cromosómicos equilibradas. Hay, sin embargo, un aumento de la carga desde la perspectiva de almacenamiento y análisis de datos con 3-4 millones de variantes por genoma en comparación con aproximadamente 30.000 variantes por exoma (Figura 4.6). Mientras que nuestra actual comprensión de la importancia clínica de las variantes no codificantes es limitada, un gran esfuerzo de investigación se centra en esta área.

Tabla 4.2 Estrategias para la Enfermedad Gen identificación por secuenciación Exoma

Estrategia	Los ejemplos de trastornos con los genes identificados New Disease
análisis Trio para identificar *de novo* mutaciones heterocigotas	La discapacidad intelectual, autismo y trastornos del desarrollo
vinculación enfoque de secuenciación personas más alejadas dentro de un pedigrí dominante para identificar mutaciones heterocigotas	La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (*DYNC1H1)*
secuenciación probando en un pedigrí consanguínea para identificar mutaciones homocigóticas	albinismo oculocutáneo y neutropenia (en un solo paciente)
secuenciación probando para identificar mutaciones heterocigotas compuestas en una familia consanguínea	síndrome de Miller y el síndrome de Sensenbrenner
secuenciación cohorte de individuos afectados con un fenotipo distintivo	síndrome de Kabuki

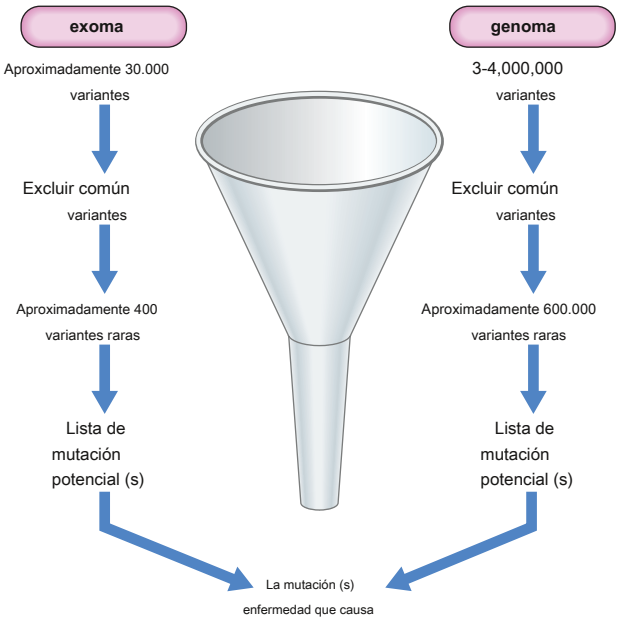


Figura 4.6 variantes de filtrado identificados por exoma y secuenciación del genoma para identificar las mutaciones patógenas que causan enfermedad rara.

OTRAS LECTURAS

Bernstein, BE, Birney, E., Dunham, I., et al., 2012. Un integrado enciclopedia de elementos de ADN en el genoma humano. Naturaleza 489, 57-74.

Una visión general de los resultados del proyecto ENCODE que concluyó que> 80% del genoma humano tiene una función bioquímica en el control de la expresión génica.

Kerem, B., Rommens, JM, Buchanan, JA, et al., 1989. La identificación del gen de la fibrosis quística. El análisis genético. Science 245, 1073-1080.

papel original que describe la clonación del gen de la fibrosis quística.

McKusick, VA, 1998. herencia mendeliana en el hombre, duodécimo ed. Johns Hopkins University Press, Londres.

Un catálogo informatizado de los rasgos y trastornos mendelianos dominantes, recesivos y ligados al cromosoma X en los seres humanos con un breve comentario y los detalles de la base mutacional clínica, si se conoce. También está disponible en línea, actualizada regularmente.

Ng, SB, Buckingham, KJ, Lee, C., et al., 2010. secuenciación Exoma identifica la causa de un trastorno mendeliano. Nat. Gineta. 42, 30-35.

La primera publicación que describe el uso de secuenciación de próxima generación para elucidar la etiología genética del síndrome de Miller.

Royer-Pokora, B., Kunkel, LM, Mónaco, AP, et al., 1985. Clonación del gen para una heredado humano trastorno crónico de la enfermedad-en granulomatosa la base de su localización cromosómica. Nature 322, 32-38.

papel original que describe la identificación de un gen de la enfermedad a través de deleciones cromosómicas contiguos.

Strachan, T., Read, AP, 2011. genética molecular Humanos, cuarta ed. Garland Science, Londres.

Un libro de texto completo de todos los aspectos de la biología molecular y celular como relacionada con enfermedad hereditaria en los seres humanos.

Sulston, J., 2002. El hilo común: una historia de la ciencia, la política, la ética y el genoma humano. Joseph Henry Press, Londres.

Una cuenta personal del proyecto de secuenciación del genoma humano por el hombre que dirigió el equipo de científicos del Reino Unido.

ELEMENTOS

1 métodos independiente de la posición para la identificación de enfermedades monogénicas incluyen la clonación funcional para identificar los genes a partir del conocimiento de la secuencia de la proteína y el uso de modelos animales.

2 La clonación posicional describe la identificación de un gen en el la base de su ubicación en el genoma humano. Las anomalías cromosómicas pueden ayudar a este enfoque, poniendo de relieve determinadas regiones cromosómicas de interés. bases de datos genéticos con datos de secuencia del genoma humano, hoy es posible identificar genes de enfermedades *in silico*.

3 La confirmación de que un gen específico es responsable de una en particular trastorno hereditario se puede obtener por el tejido y los estudios de expresión de desarrollo, *in vitro* estudios de cultivo celular, o la introducción y el análisis de mutaciones en un gen homólogo en otra especie. Como consecuencia, está siendo continuamente deshizo la 'anatomía del genoma humano'.

4 Uno de los objetivos del Proyecto Genoma Humano fue secuenciar el genoma humano. La secuenciación fue completado por un consorcio internacional en 2003, y ha facilitado en gran medida la identificación de genes de enfermedades humanas.

5 secuenciación de próxima generación se ha acelerado enormemente el ritmo de nuevo descubrimiento gen de la enfermedad y la base genética de aproximadamente 75% de un estimado de 6000 enfermedades monogénicas que ahora se conoce.

6 Los esfuerzos de investigación se centran ahora en la comprensión del papel de ADN no codificante en el control de la expresión génica y cómo esto contribuye a la enfermedad humana.

Capítulo 5

Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades monogénicas

En la historia de la genética médica, el 'cromosoma avance' a mediados de la década de 1950 fue revolucionario. En las últimas 4 décadas, la tecnología del ADN ha tenido un profundo efecto, no sólo en genética médica, sino también en muchas áreas de la ciencia biológica (Recuadro 5.1) .Los acontecimientos seminales en el campo se resumen en Tabla 5.1 . Uno de los desarrollos más revolucionarios es la técnica desarrollada por primera vez a mediados de la década de 1980 conocido como el

reacción en cadena de la polimerasa o **PCR** que puede ser usado para producir grandes cantidades de un fragmento de ADN diana a condición de que la secuencia de ADN de esa región es conocida.

PCR (Polymerase Chain Reaction)

información de la secuencia de ADN se utiliza para diseñar dos cebadores de **oligonucleótidos (amplímeros) de aproximadamente 20 pb de longitud** complementarias a las secuencias de ADN que flanquean el fragmento de ADN diana. El primer paso es para desnaturalizar el ADN de doble hebra mediante calentamiento. Los cebadores luego se unen a las secuencias de ADN complementarias de las plantillas de ADN de cadena sencilla. ADN polimerasa extiende el cebador de ADN en presencia de los trifosfatos de desoxinucleótidos (dATP, dCTP, dGTP, y dTTP) para sintetizar la secuencia de ADN complementaria. Subsiguiente desnaturalización por calor del ADN de doble cadena, seguido de la hibridación de las mismas secuencias de cebador para el ADN monocatenario resultante, dará lugar a la síntesis de más copias del ADN diana. Algunas 30-35 **sucesivos ciclos repetidos dan lugar a más de 1 millón de copias (amplicones)** de la diana de ADN, suficiente para la visualización directa mediante fluorescencia ultravioleta después de tinción con bromuro de etidio, y sin la necesidad de utilizar **técnicas de detección indirecta (Figura 5.1). PCR se utiliza sobre todo para amplificar** fragmentos de ADN de hasta 1 kb, aunque de largo alcance PCR permite la amplificación de fragmentos de ADN más grandes de hasta 20 kb a 30 kb.

PCR permite el análisis de ADN de cualquier fuente celular que contiene núcleos; Además de la sangre, esto puede incluir muestras menos invasivas, tales como saliva, raspados bucales, o material de archivo patológico. También es posible empezar con cantidades de ADN tan pequeña como la de una única célula, como es el caso en el **diagnóstico genético preimplantacional (pag. 313). El gran cuidado tiene que ser tomado** con PCR, sin embargo, porque el ADN a partir de una fuente externa contaminante, tal como la piel descamada de un trabajador de laboratorio, también se amplifica. Esto puede conducir a resultados falsos positivos menos que se utilicen los estudios de control adecuados para detectar esta posible fuente de error.

Otra ventaja de la PCR es el tiempo de respuesta rápido de muestras **para el análisis. El uso del calor-estable *Taq* DNA polimerasa aislada de la** bacteria ***Thermophilus aquaticus,***
que crece de forma natural en las aguas termales, genera productos de PCR en cuestión de horas. En tiempo real máquinas de PCR han reducido este tiempo a menos de 1 hora, y la tecnología de fluorescencia se utiliza para controlar la generación de productos de PCR durante cada ciclo, eliminando así la necesidad de la electroforesis en gel.

Aplicación de la secuencia de ADN polimorfismos

Hay una enorme cantidad de variación de la secuencia de ADN en el genoma humano (pag. 9). Dos tipos principales, SNPs y de repetición en tándem polimorfismos de longitud de DNA hipervariables, se utilizan predominantemente en el análisis genético.

Polimorfismos de un sólo nucleótido

Aproximadamente 1 de cada 1000 bases en el genoma humano muestra una variación. Los SNP son más frecuentes y se producen bialélicas

Tabla 5.1 El desarrollo de la tecnología de ADN

Desarrollo década		Ejemplos de Aplicación
1980	la tecnología del ADN recombinante, transferencia de Southern y secuenciación de Sanger	La eritropoyetina recombinante (1987), la huella de ADN (1984), y la secuencia de ADN del genoma del virus de Epstein-Barr (1984)
1990	reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	El diagnóstico de trastornos genéticos
década de 2000	secuenciación capilar y la tecnología de microarrays	secuencia del genoma humano (2003)
década de 2010	secuenciación de próxima generación	En primer genoma del cáncer de la leucemia mieloide aguda (LMA) secuenciado (2008) del genoma humano secuenciado a un costo de aprox. $ 1000 (2014)

Recuadro 5.1 Aplicaciones de la tecnología de DNA

Gen estructura / cartografía / función genética
de poblaciones genética clínica

Diagnóstico genético preimplantacional El
diagnóstico prenatal El diagnóstico presintomático
detección del portador

El diagnóstico y la patogénesis de la enfermedad genética

Adquirido-infecciosa, maligna
Biosíntesis (por ejemplo, insulina, hormona de crecimiento, interferón, inmunización)

El tratamiento de la terapia génica enfermedad
genética
Agricultura (por ejemplo, la fijación de nitrógeno)

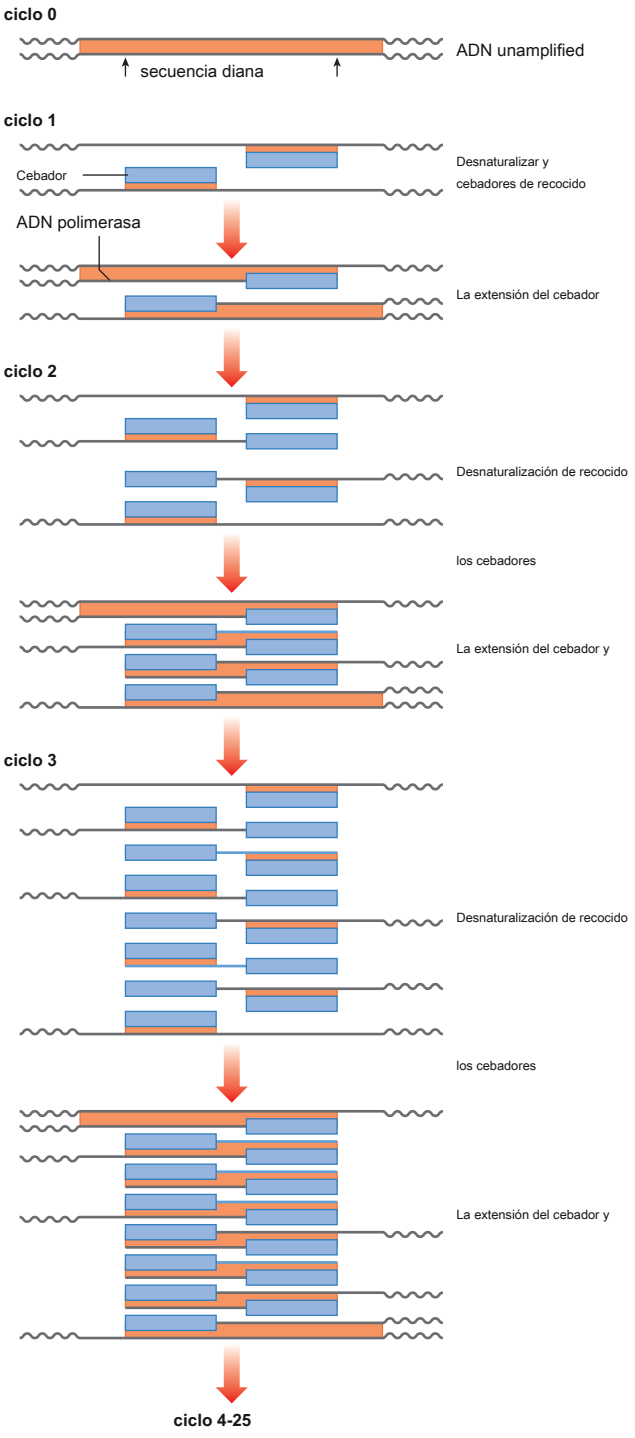


FIGURA 5.1 Esquema de la reacción en cadena de la polimerasa que muestra la desnaturalización de serie del ADN, hibridación del cebador, y extensión con duplicación de los números fragmento de ADN diana en cada ciclo.

en regiones codificantes y no codificantes. Una forma temprana de la utilización de SNPs como marcadores genéticos fue el análisis de **de restricción de polimorfismos de longitud de fragmentos, o RFLP.** En la década de 1970, se reconoció que ciertos microbios contienen enzimas que escinden el ADN bicatenario en o cerca de una secuencia particular de nucleótidos. Estas enzimas restringir la entrada de ADN extraño en células bacterianas y por lo tanto fueron llamados **enzimas de restricción.** Reconocen una secuencia de nucleótidos palindrómica de

Tabla 5.2 Algunos ejemplos de endonucleasas de restricción con su reconocimiento de la secuencia de nucleótidos y los sitios de escisión

		La escisión del sitio	
Organismo enzima		**5 '**	**3 '**
BamHI	*Bacillus amyloliquefaciens* HG	· GATCC	EcoRI
	Escherichia coli RY 13	sol · AATTC	
HaeIII	*Haemophilus aegyptius*	GG · CC	
HindIII	*Haemophilus influenzae* rd	UNA · AGCTT	
HpaI	*Haemophilus parainfluenza* GTT · AAC		PstI
	Providencia stuartii	CTGCA · sol	
SmaI	*Serratia marcescens*	CCC · GGG	
SalI	*Streptomyces albus* sol	sol · TCGAC	

ADN de entre cuatro y ocho nucleótidos de longitud (es decir, la misma secuencia de nucleótidos que se producen en las dos hebras de ADN complementarias cuando leídos en una dirección de la polaridad,
por ejemplo, 5 ' a 3 ') (Tabla 5.2 **). Cuanto más larga sea la secuencia de reconocimiento de** nucleótidos de la enzima de restricción, la menor frecuencia que la secuencia de nucleótidos particular se producirá por casualidad y por lo tanto, mayor será el tamaño medio de los fragmentos de ADN generados.

Más de 3000 enzimas de restricción diferentes han sido aislados de diversos organismos bacterianos. Las endonucleasas de restricción se denominan de **acuerdo con el organismo a partir del cual se derivan (por ejemplo,** *Eco* **RI es de** *Escherichia coli* **y fue la primera enzima de restricción aislado de ese organismo).**

El apareamiento complementario de bases en la molécula de ADN significa que la escisión del ADN de doble cadena por una endonucleasa de restricción siempre crea roturas de doble cadena, que, dependiendo de los puntos de escisión de la enzima de restricción particular utilizado, resultados, ya sea en un escalonado o un objeto **contundente final (** Figura 5.2 **). La digestión del ADN de una fuente específica con una enzima de restricción** particular producirá la misma colección reproducible de fragmentos de ADN cada vez que el proceso se lleva a cabo.

Si un SNP se encuentra dentro de la secuencia de reconocimiento de una enzima de restricción, los fragmentos de ADN producidos por la enzima de restricción que van a ser de longitudes diferentes en diferentes personas. Esto puede ser reconocido por la movilidad **alterada de los fragmentos de restricción por electroforesis en gel, los llamados RFLP.** Temprano

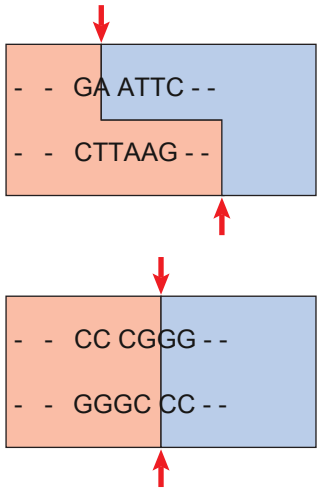


FIGURA 5.2 Los extremos escalonados y romos generados por restric- ción digestión de **ADN de doble cadena por** *Eco* **RI y** *sma* **I. Los sitios de escisión de las cadenas de ADN se** indican mediante flechas.

estudios de mapeo genético utilizado transferencia de Southern para detectar RFLPs, pero la tecnología actual permite la detección de cualquier SNP. microarrays de ADN han dado lugar a la creación de un mapa de SNP densa del genoma humano y ayudar a búsquedas de genoma para los estudios de ligamiento en los trastornos de un solo gen de mapeo (ver

Capítulo 4) Y estudios de asociación en enfermedades comunes.

Número variable repeticiones en tándem

Variable número de repeticiones en tándem (VNTR) son altamente polimórficos y se deben a la presencia de un número variable de repeticiones en tándem de una secuencia corta de ADN que se han demostrado para ser heredado en una manera co-dominante mendeliana (pag. 69). La ventaja de usar VNTR sobre SNPs es el gran número de alelos para cada VNTR en comparación con SNPs, que son en su mayoría bialélico.

minisatélites

Alec Jeffreys identificó un corto 10 pb a la secuencia de 15 pb 'núcleo' con homología con muchos loci altamente variable extendido por todo el genoma humano (pag. 13). El uso de una sonda que contiene repeticiones en tándem de esta secuencia central, un patrón de fragmentos de DNA hipervariables podría ser identificado. Las múltiples secuencias de repetición de tamaño variable identificados por la secuencia de núcleo se conocen como minisatélites. Estos minisatélites son altamente polimórficos, y un perfil único a un individuo (a menos que tengan un gemelo idéntico!) Se describe como una huella dactilar de ADN. La técnica de la huella de ADN se utiliza ampliamente en las pruebas de paternidad y para fines forenses.

Los microsatélites

El genoma humano contiene unos 50.000 a 100.000 bloques de un número variable de repeticiones en tándem del dinucleótido CA: GT, los llamados CA repite o (microsatélites pag. 13). La diferencia en el número de CA repite en cualquier sitio entre individuos es altamente polimórfico y estas repeticiones se han demostrado para ser heredado en una manera co-dominante mendeliana. Además, altamente polimórficos trinucleótidos y tetranucleotide repeticiones han sido identificados, y se pueden utilizar de una manera similar (Figura 5.3). Estos microsatélites pueden analizarse mediante PCR y el uso de sistemas de detección fluorescentes permite el análisis relativamente highthroughput. En consecuencia, el análisis de microsatélites ha reemplazado a la huella de ADN para las pruebas de paternidad y cigosidad establecer.

Aplicaciones clínicas de rastreador de genes

Si un gen se ha mapeado por los estudios de ligamiento, pero no identificado, es posible utilizar los marcadores ligados a 'track' el haplotipo mutante dentro de una familia. Este enfoque también se puede utilizar para los genes conocidos en los que no se ha encontrado una mutación familiar. De cerca de flanqueo o microsatélites intragenic son los más utilizados, debido a la menor probabilidad de encontrar los SNP informativos dentro de las familias. Figura 5.4 ilustra una familia en la que el seguimiento de gen se ha utilizado para determinar el riesgo de portadora en ausencia de una mutación conocida. Hay algunos problemas asociados con este método: la recombinación entre el microsatélite y el gen puede dar una estimación del riesgo incorrecta, y la posibilidad de la heterogeneidad genética (donde las mutaciones en más de un gen causan una enfermedad) debe tenerse en cuenta.

Las técnicas de hibridación de ácido nucleico

Muchos métodos de análisis de ADN implican el uso de sondas de ácido nucleico y el proceso de hibridación de ácido nucleico.

Sondas de ácido nucleico

sondas de ácido nucleico son generalmente secuencias de ADN de una sola cadena que han sido radiactivamente o no radiactivamente etiquetados y

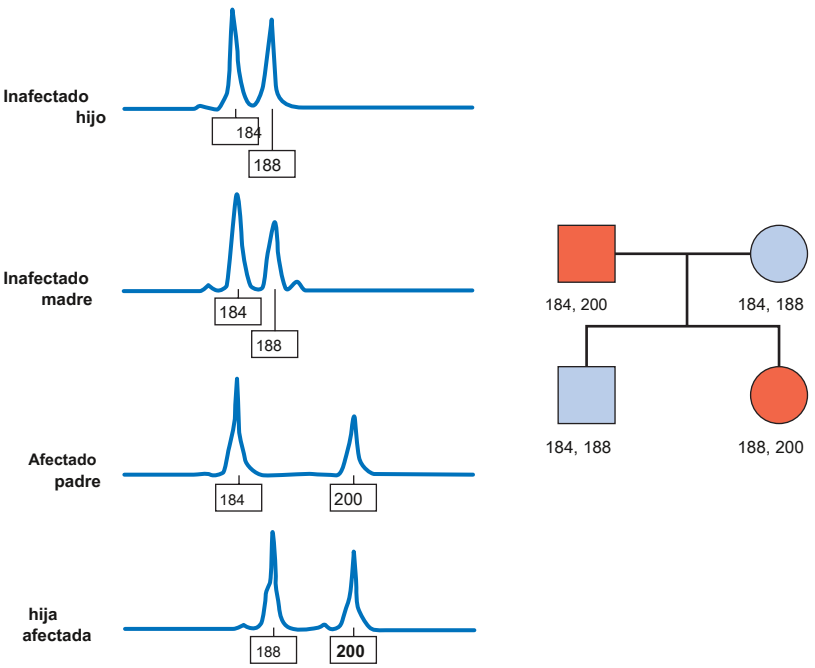


Figura 5.3 El análisis de un marcador microsatélite tetranucleótido en una familia con un trastorno dominante. *genotyper* software se utiliza para etiquetar los picos con el tamaño de los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El alelo de 200 pb se segregando con el trastorno en los miembros afectados de la familia. (*Cortesía M. Owens, Departamento de Genética Molecular, hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido).*

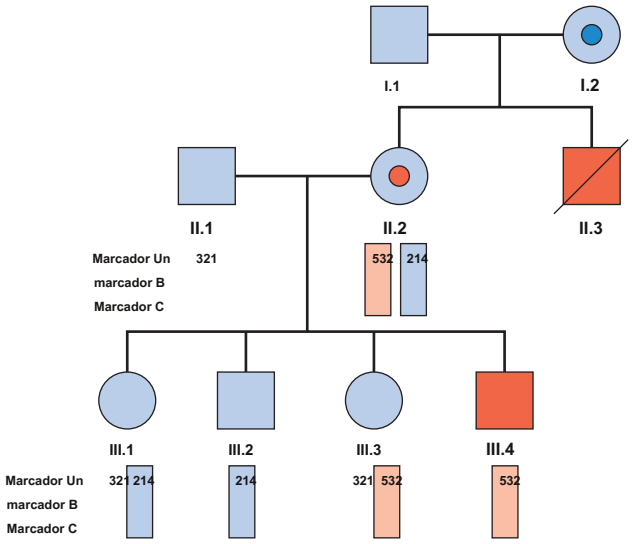


FIGURA 5.4 rastreador de genes en una familia con distrofia muscular de Duchenne, donde ninguna mutación se ha encontrado en el probando afectado, III.4. Análisis de los marcadores A, B, y C ha permitido la construcción de haplotipos; el haplotipo afectada se muestra mediante un cuadro de color naranja. Tanto de las hermanas de la proband estaban en riesgo antes de 50% de ser portadores. seguimiento de Gene muestra que III.1 ha heredado el haplotipo de riesgo bajo y es poco probable que sea un portador, pero III.3 ha heredado el haplotipo de alto riesgo y por lo tanto es probable que sea un portador de la distrofia muscular de Duchenne. El riesgo de combinación dación no se debe olvidar.

puede ser utilizado para detectar fragmentos de ADN o ARN con homología de secuencia. Las sondas de ADN pueden venir de una variedad de fuentes, incluyendo secuencias aleatorias de ADN genómico, los genes específicos, secuencias de cDNA o secuencias de ADN de oligonucleótidos producidos sintéticamente basado en el conocimiento de la secuencia de amino-ácido de la proteína. Una sonda de ADN puede marcarse mediante una variedad de procesos, incluyendo el etiquetado isotópico con ^{32}P y no isotópicos métodos que utilizan nucleótidos modificados que contienen fluoróforos (por ejemplo, fluoresceína o rodamina). La hibridación de una sonda de ADN marcado radiactivamente con secuencias de ADNc sobre un filtro de nitrocelulosa se puede detectar por autorradiografía, mientras que los fragmentos de ADN que son marcados con fluorescencia puede ser detectada por la exposición a la longitud de onda apropiada de la luz, por ejemplo fluorescente hibridación in situ (pag. 27).

Nucleic Acid Hybridization

hibridación de ácidos nucleicos implica la mezcla de ADN a partir de dos fuentes que han sido desnaturalizados por el calor o álcali para hacerlos de hebra única y, a continuación, en las condiciones apropiadas, lo que permite el apareamiento de bases complementarias de secuencias homólogas. Si una de las fuentes de ADN se ha marcado de alguna manera (es decir, es una sonda de ADN), esto permite la identificación de secuencias específicas de ADN en la otra fuente.

transferencia de Southern

transferencia de Southern, el nombre de Edwin Sur (que desarrolló la técnica), implica la digestión del ADN por una enzima de restricción que después se somete a electroforesis en un gel de agarosa. Esto separa el ADN o de restricción de fragmentos por tamaño, los fragmentos más pequeños que migran más rápidamente que los más grandes. Los fragmentos de ADN en el gel son entonces desnaturalizado con álcali, por lo que una sola hebra. Una copia 'permanente' de estos fragmentos de cadena simple se hace mediante la transferencia de ellos a un filtro de nitrocelulosa que se une al ADN de hebra única, el llamado **Southern blot.** Un fragmento de ADN diana de interés en particular de la colección en el filtro puede ser visualizada mediante la adición de una sola hebra ^{32}P marcada radiactivamente sonda de ADN que se hibridará con los fragmentos de ADN homólogas en el Southern blot, que luego pueden ser detectados por autorradiografía (Figura 5.5). técnicas de transferencia Southern no radiactivos han sido desarrollados con la sonda de ADN marcada con digoxigenina y detectado por quimioluminiscencia. Este enfoque es más seguro y genera resultados más rápidamente. Un ejemplo de la utilización de transferencia de Southern para Pruebas Clínicas de X frágil diagnóstico en pacientes se muestra en la Figura 5.6 .

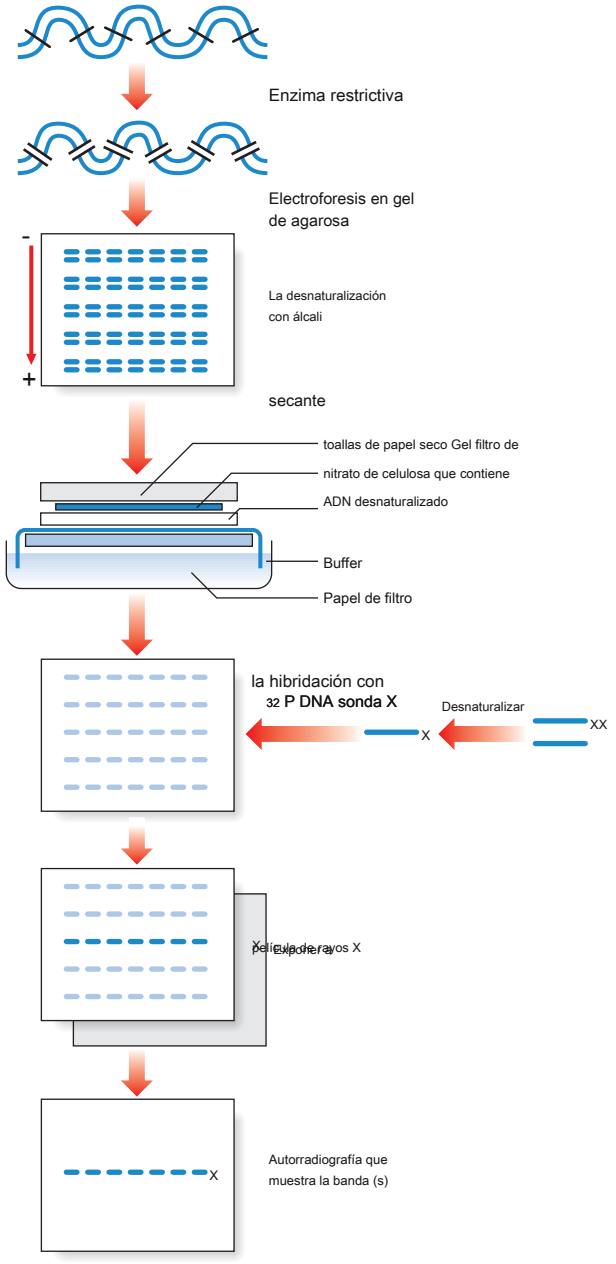


FIGURA 5.5 Diagrama de la técnica que muestra el fraccionamiento del tamaño de transferencia Southern de los fragmentos de ADN por electroforesis en gel, la desnaturalización del ADN de doble cadena para ser de cadena sencilla, y la transferencia a un filtro de nitrocelulosa que se hibridó con una ^{32}P marcada radiactivamente sonda de ADN.

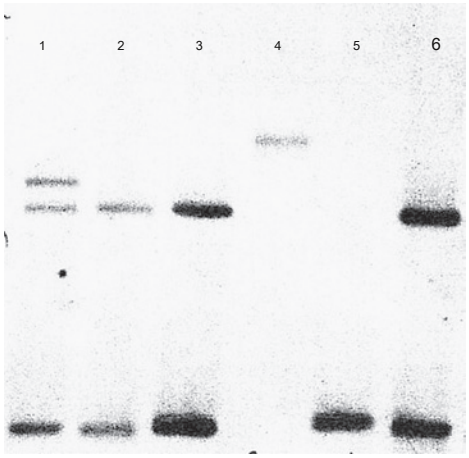


FIGURA 5.6 Southern blot para detectar la metilación del *FMR1* promotor en pacientes con frágil ADN digerido con X. *Eco* R1 y la enzima sensible metilación *bst* Z1 se sondeó con Ox1.9, que se hibrida a una isla CpG dentro de la *FMR1* moter pro. Los carriles 1-6 muestran muestras del paciente 1, una hembra con una expansión metilado, los pacientes 2, 3, y 6 que son las hembras no afectados, el paciente 4 que es un varón afectado y paciente 5 que es un varón no afectado. (*Cortesía A. Gardner, anteriormente en el Laboratorio de Genética Bristol, Southmead Hospital, Bristol, Reino Unido).*

Transferencia Northern

transferencia de Northern difiere de transferencia de Southern mediante el uso de ARNm como el ácido nucleico diana en el mismo procedimiento; mRNA es muy inestable debido a ribonucleasas celulares intrínsecas. El uso de inhibidores de la ribonucleasa permite el aislamiento de ARNm que, si se ejecuta en un gel electroforético, se puede transferir a un filtro. La hibridación de la transferencia con una sonda de ADN permite la determinación del tamaño y la cantidad de la transcripción de ARNm, una denominada **transferencia de Northern.** Con el advenimiento de PCR en tiempo real de la transcriptasa inversa, la tecnología de microarrays para estudios de expresión génica y la secuencia de ARN siguiente generación, transferencia de Northern es ahora rara vez se utiliza.

Microarrays de ADN

microarrays de ADN se basan en el mismo principio de la hibridación, pero en una escala miniaturizada, que permite simultánea análisis de varios millones de objetivos. oligonucleótidos cortos, marcados con fluorescencia unidas a un portaobjetos de vidrio se pueden utilizar para detectar la hibridación del ADN diana en condiciones apropiadas. El patrón de color de la micromatriz se analiza a continuación de forma automática por el ordenador. Se han descrito cuatro clases de aplicación: (1) los estudios de expresión de mirar a la expresión diferencial de miles de genes a nivel de ARNm; (2) análisis de la variación de ADN para la detección de mutaciones y polimorfismos de un solo nucleótido tipificación (SNP); (3) las pruebas de ganancias y pérdidas genómicas por matriz de hibridación genómica comparada (CGH); y (4) una combinación de los dos últimos, SNP-CGH, que permite la detección de anomalías genéticas copia-neutro tal como **disomía uniparental** (pag. 77).

CGH array

Matriz CGH implica la hibridación de ADN del paciente y de referencia marcado con fluorescencia para un gran número de secuencias de ADN unidos a portaobjetos de vidrio (Figura 5.7). Las secuencias diana de ADN son oligonucleótidos (hasta 1 millón) manchado sobre los portaobjetos de microscopio utilizando robótica para crear una micromatriz en la que cada diana de ADN tiene una ubicación única. Después de la hibridación y el lavado para eliminar el ADN no unido, los niveles relativos de fluorescencia se miden usando software de ordenador.

Matriz CGH es capaz de detectar cambios en el número de copia a un nivel de 5-10 ADN kb. Es más rápido y más sensible que el análisis de la metafase convencional para la identificación de reordenamientos constitucionales (pero no puede detectar translocaciones o inversiones equilibradas). CGH array es la prueba de primera línea en la investigación de los pacientes con problemas de retraso del desarrollo / aprendizaje severas y / o anormalidades congénitas y ahora se está utilizando en el entorno prenatal cuando se detectan anomalías en la ecografía.

Detección de la mutación

La elección del método depende principalmente de si la prueba es para un conocido cambio de secuencia o para identificar la presencia de cualquier mutación dentro de un gen particular. Un número de técnicas se puede utilizar para la detección de mutaciones que difieren en su facilidad de uso y fiabilidad (Tabla 5.3). Algunas de las técnicas más comunes en uso actual se describen en la sección siguiente.

Tabla 5.3 Los métodos para la detección de mutaciones

Método	Las mutaciones conocidas / desconocidas	Ejemplo	Ventajas desventajas
Southern blot	Conocido (o reordenamiento desconocido)	expansiones de trinucleótidos en X frágil y la distrofia miotónica	Laborioso
El encolado de los productos de PCR	Conocido	p.Phe508del *CFTR* mutación; expansiones de trinucleótidos en *HTT* y *SCA* genes	Sencillo, barato
ARMS-PCR	Conocido	*CFTR* mutaciones	múltiplex posible
ligadura de oligonucleótidos	Conocido	*CFTR* mutaciones	múltiplex posible
PCR en tiempo real	Conocido	Factor V Leiden	Los equipos costosos
PCR digital de la gotita	Conocido	cualquier gen	Los equipos costosos
secuenciación de Sanger	Conocido o desconocido	cualquier gen	Estándar dorado
pirosecuenciación	Conocido o desconocido	cualquier gen	Los equipos costosos
secuenciación de próxima generación	Conocido o desconocido	cualquier gen	un equipo costoso, capacidad enorme, pero gran cantidad de datos para el análisis y la interpretación de las nuevas variantes pueden ser difíciles

BRAZOS, La amplificación refractario sistema de mutación; *PCR,* reacción en cadena de la polimerasa.

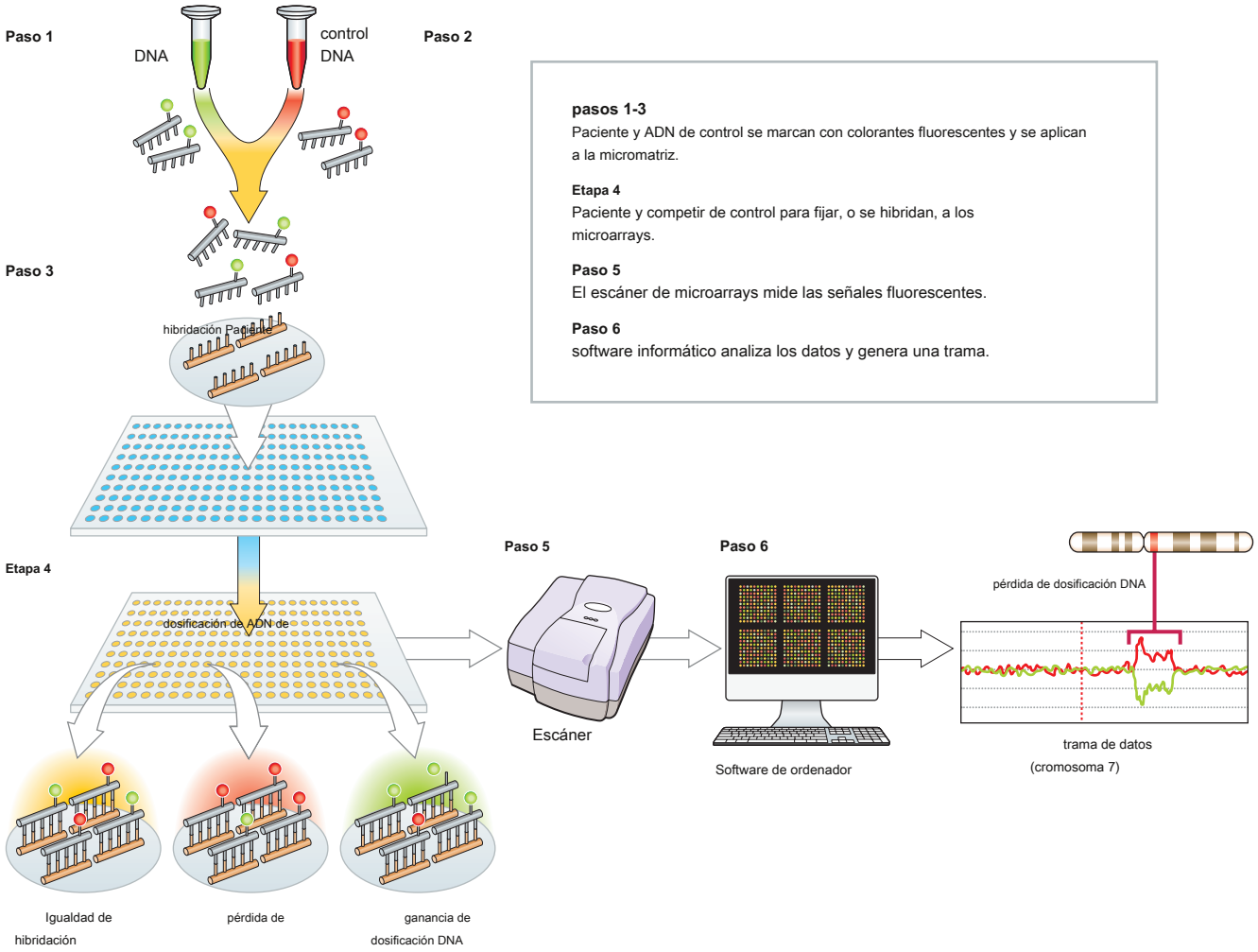


Figura 5.7 Diagrama de la matriz CGH (hibridación genómica comparativa) para detectar cambios de número de copia en todo el genoma a una resolución de 5-10 kb.

Métodos basados en PCR

Muchos métodos de detección de mutaciones basadas en PCR se han desarrollado durante los últimos 3 décadas para detectar mutaciones conocidas.

Análisis de tamaño de los productos de PCR

Las mutaciones por deleción o inserción a veces se pueden detectar simplemente mediante la determinación del tamaño de un producto de PCR. Por ejemplo, la mutación más común que causa la fibrosis quística,
p.Phe508del, es una deleción de 3 pb que se puede detectar en un gel de poliacrilamida. Algunas mutaciones de expansión de repeticiones de trinucleótidos pueden ser amplificados por PCR (Figura 5.8).

Los fragmentos de restricción de longitud polimórfica

Si una sustitución de base crea o elimina el sitio de reconocimiento de una enzima de restricción, es posible poner a prueba para la mutación mediante la digestión de un producto de PCR con la enzima apropiada y separar los productos por electroforesis (Figura 5.9).

Amplificación-refractario Sistema de Mutación (ARMS) PCR

PCR específica de alelo utiliza cebadores específicos para las secuencias normal y mutante. El diseño más común es un ensayo de dos tubos con cebadores normales y mutantes en reacciones separadas junto con cebadores de control para asegurar que la reacción de PCR

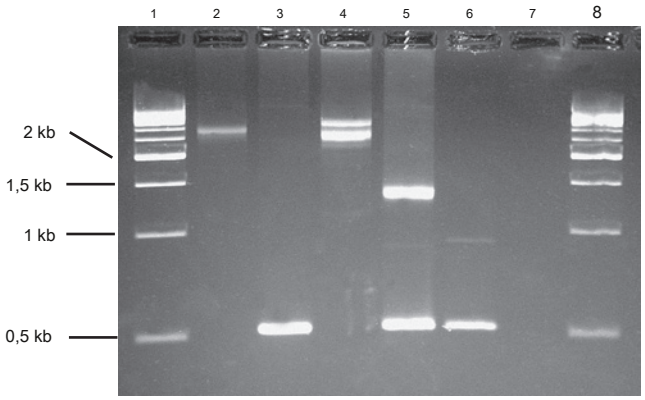


Figura 5.8 La amplificación de la repetición ción expansión GAA mutatis por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la prueba de la ataxia de Friedreich. Los productos se tiñeron con bromuro de etidio y electro phoresed en un gel de agarosa al 1,5%. Los carriles 1 y 8 muestran los estándares 500-bp ladder de tamaño, carriles 2 y 4 muestran los pacientes con expansiones zygous homo-, carriles 3 y controles no afectados 6 muestran, carril 5 muestra un soporte de expansión heterocigotos, y Lane 7 es el control negativo. (*Cortesía K. Thomson, anteriormente en el Departamento de Genética Molecular, Royal Devon y Exeter hospi- tal, Exeter, Reino Unido).*

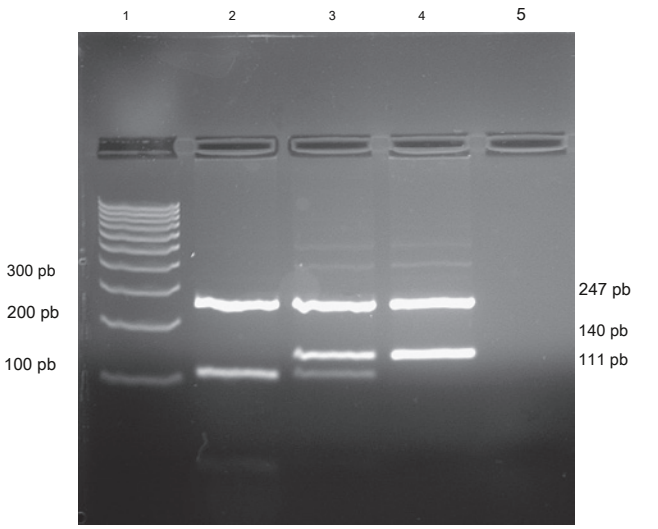


FIGURA 5.9 **La detección de la *HFE* gen mutación C282Y por polimorfismos de longitud** de fragmento de restricción (RFLP). La reacción en cadena de la polimerasa 387-bp **producto normal (PCR) se digiere con *Rsal* para dar productos de 247 pb y 140 pb. La mutación C282Y crea un sitio de reconocimiento adicional para *Rsal*, dando productos de** 247 pb, 111 pb y 29 pb. El carril 1 muestra un estándar de escalera de tamaño de 100 pb. Los carriles 2-4 muestran los pacientes homocigóticos, heterocigóticos, y normales **para la mutación C282Y, respectivamente. Carril 5 es el control negativo. (*Cortesía N. Goodman, Departa- mento de Genética Molecular, hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido).***

ha trabajado. Un ejemplo de un ensayo de ARMS multiplex para detectar 12 mutaciones de **fibrosis quística diferentes se muestra en la** Figura 5.10 **.**

Ensayo de ligación de oligonucleótidos

Un par de oligonucleótidos se diseña para hibridarse a secuencias adyacentes dentro de un producto de PCR. Si la pareja está perfectamente hibrida, que se pueden unir mediante ADN ligasa. Los oligonucleótidos complementarios a las secuencias normales y mutantes están marcados diferencialmente y los productos identificados por el **software de ordenador (** Figura 5.11 **).**

PCR en tiempo real

Existen múltiples plataformas de hardware para PCR en tiempo real y las versiones 'rápido' que pueden completar una reacción de PCR en menos de 30 minutos. TaqMan y la tecnología LightCycler uso de fluorescencia para detectar mutaciones de discriminación alélica de productos de PCR.

Figura 5.12 ilustra el factor V Leiden mutación detectada por la metodología TaqMan.

-PCR en tiempo real las plataformas son muy populares en los laboratorios de microbiología clínica, donde una gran variedad de kits comerciales ha sido desarrollado para proporcionar las pruebas rápidas para muchas infecciones virales diferentes. PCR se puede utilizar para detectar la presencia de secuencias de ADN específicas a un organismo infeccioso en particular antes de evidencia convencional, tal como una respuesta de anticuerpos o los resultados de los cultivos está disponible. En tiempo real técnicas de PCR generan resultados rápidos, siendo disponibles algunos resultados de la prueba dentro de ser tomada 1 hora de una muestra. Esto es particularmente útil en la lucha contra resistente **a la meticilina *Staphylococcus aureus (*** **MRSA), ya que los pacientes pueden probarse** rápidamente en la admisión al hospital. Toda persona que se SARM-positivas pueden aislarse para minimizar el riesgo de infección a otros pacientes.

PCR puede ayudar en el diagnóstico de linfomas y leucemias mediante la identificación de translocaciones, por ejemplo t (9; 22), que es característica de la leucemia mieloide crónica (CML). La extrema sensibilidad de PCR significa que la enfermedad residual mínima se puede detectar después del tratamiento para estos trastornos, y la indicación precoz de inminente recaída informará opciones de tratamiento.

PCR digital gotita

Esta técnica consiste en PCR realiza dentro de miles de gotitas de nanolitros-tamaño para lograr, la cuantificación de ácido nucleico absoluta de alta precisión. Una muestra de ADN genómico se diluye para incorporar ya sea una molécula o cero de ADN en cada gotita y se mezcla con cebadores de PCR, sondas de discriminación de TaqMan alélicas (como por tiempo real convencional PCR) y los reactivos. Después de la amplificación PCR se mide la fluorescencia en cada gotita y las gotitas contó para medir el número con una señal, ya sea del alelo normal o mutante. Esto proporciona un método extremadamente sensible para identificar niveles muy bajos de mutación, tales como mutaciones de mosaico o adquiridas, o mutaciones heredado por vía paterna en muestras de ADN fetal libre de células.

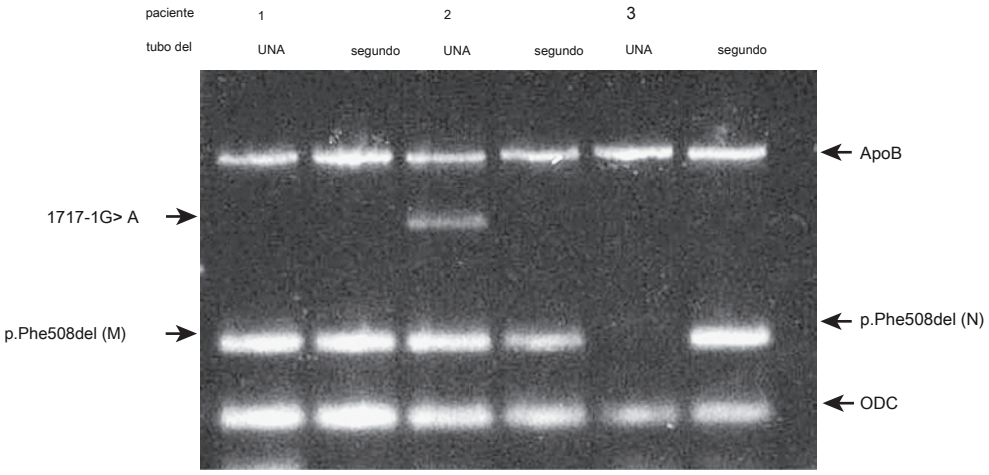


FIGURA 5.10 **Detección de *CFTR* mutaciones por reacción de dos tubos sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS) cadena de polimerasa (PCR). El paciente 1 es heterocigótico para Δ F508 (p.Phe508del). El paciente 2 es un heterocigoto compuesto para p.Phe508del y c.1717-1G> A. Paciente 3 es homocigótico normal para las 12 mutaciones** ensayadas. Los cebadores para dos controles internos (ApoB y ODC) se incluyen en cada tubo.

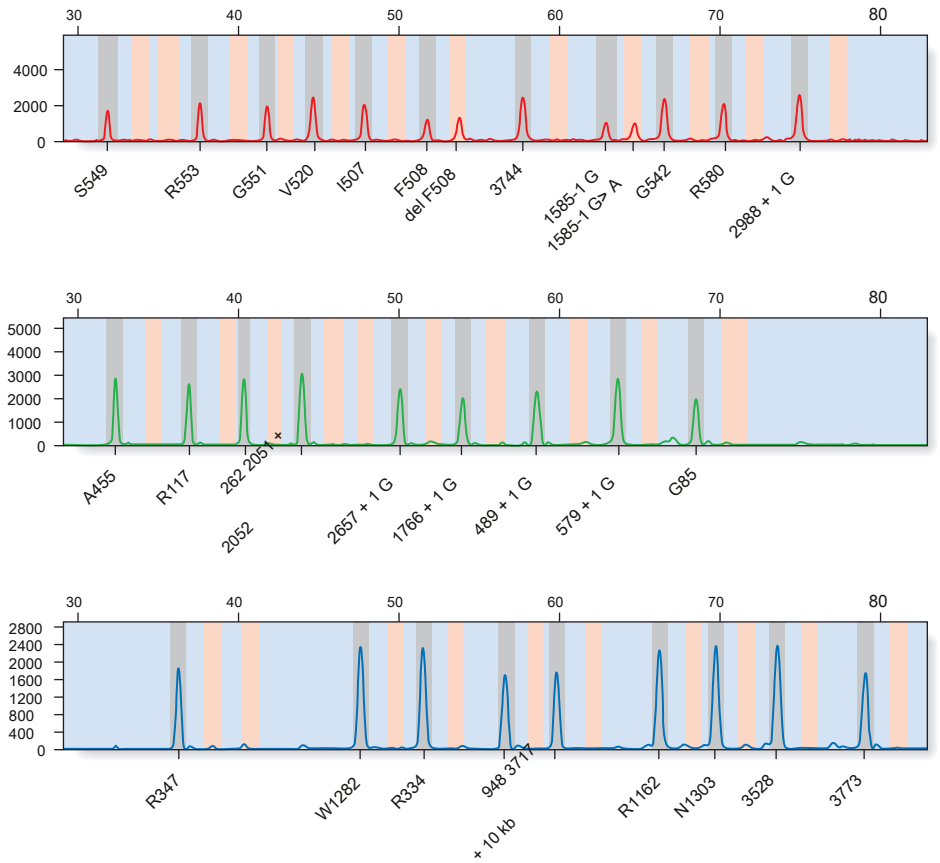


FIGURA 5.11 **Detección de *CFTR* mutaciones utilizando un ensayo de ligación de oligonucleótidos. reacción en cadena de polimerasa multiplex (PCR) amplifica 15 exones del *CFTR* gene.** Los oligonucleótidos se diseñan para hibridar con los productos de PCR tales que dos oligonucleótidos hibridan con las secuencias adyacentes para cada mutación y luego se unen por ligación. Las 32 mutaciones (a las 29 posiciones) se discrimina usando una combinación de tamaño y marcadores fluorescentes de diferente color. Este paciente es un **heterocigoto compuesto para la Δ F508 (p.Phe508del; c.1521_1523delCTT) y c.1585-1G> A mutaciones. Las barras grises indican los alelos normales y barras de color naranja indican los alelos mutantes. (** *Cortesía Karen Stals, Departamento de Genética Molecular, hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido).*

Métodos de secuenciación basado

métodos de secuenciación son la técnica más frecuentemente utilizado para la mutación 'screening' donde se sospecha que tiene una mutación dentro de un gen o genes específicos de un paciente, pero la enfermedad podría ser causada por muchas mutaciones diferentes dentro de ese gen (o genes).

La secuenciación de Sanger

El método 'patrón oro' de la detección de mutaciones es la secuenciación de ADN utilizando el método de terminación de cadena didesoxi desarrollado en la década de 1970 por Fred Sanger. Este método emplea originalmente marcaje radioactivo con la interpretación manual de los datos. El uso de marcadores fluorescentes detectadas por los sistemas de láser computarizados ha mejorado la facilidad de uso y un mayor rendimiento y precisión. secuenciadores capilares de hoy pueden secuenciar aproximadamente 1 Mb (1 millón de bases) por día.

secuenciación didesoxi implica el uso de un molde de ADN de cadena simple (por ejemplo, productos de PCR desnaturalizados) para sintetizar nuevas cadenas complementarias utilizando una ADN polimerasa y un cebador de oligonucleótido adecuado. Además de los cuatro desoxinucleótidos normales, una proporción de cada uno de los cuatro didesoxinucleótidos respectivos se incluye, cada uno marcado con un colorante fluorescente diferente. Los didesoxinucleótidos carecen de un grupo **hidroxilo en la 3 ' posición de carbono; esto evita** unión fosfodiéster, resultando en cada recipiente de reacción que consiste de una mezcla de fragmentos de ADN de diferentes longitudes que terminan en sus respectivos didesoxinucleótido, debido a la terminación de cadena se producen al azar en cada mezcla de reacción a la respectiva de nucleótidos. Cuando los productos de reacción se separan mediante electroforesis capilar, se produce una escalera de secuencias de ADN de diferentes longitudes. La secuencia de ADN complementaria al molde de ADN monocatenario se genera por el software de ordenador y la posición de una mutación puede ser resaltada con un paquete de **software adecuado (** Figura 5.13 **).**

pirosecuenciación

Pirosecuenciación utiliza la secuenciación por el enfoque de síntesis en la que se modifica se añaden nucleótidos y se retira de una en una, con las señales quimioluminiscentes producen después de la adición de cada nucleótido. Esta tecnología genera datos de secuencia cuantitativa rápidamente y un ejemplo de su **aplicación en la identificación de *KRAS* mutaciones en pacientes con cáncer colorrectal se muestra en la** Figura 5.14 .

La secuenciación de próxima generación

La demanda de secuenciación de bajo costo ha impulsado el desarrollo de alto **rendimiento secuenciación tecnologías que producen millones de secuencias a la** vez. Siguiente (o segundo) generación

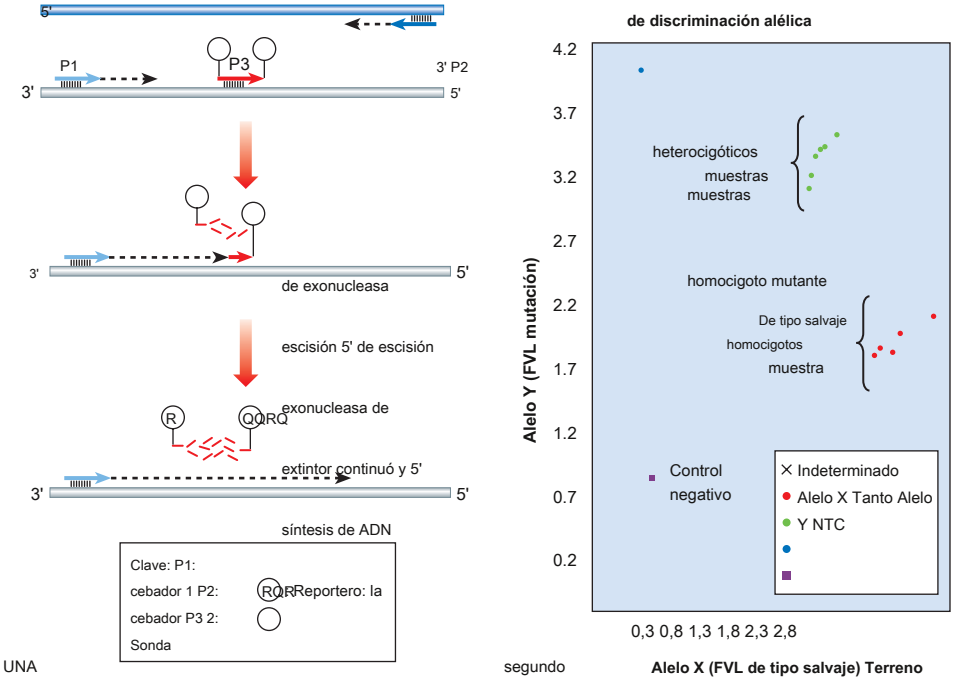


FIGURA 5.12 reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) para detectar el factor V Leiden mutación. UNA, técnica TaqMan. La secuencia que abarca la mutación es amplificado por cebadores de PCR, P1 y P2. Una sonda, P3, específico para la mutación está marcado con dos rophores fluo-. Un fluoróforo reportero, R, está unido a la 5 ' extremo de la sonda y un fluoróforo extintor, Q, está unido a la 3 ' fin. Durante la reacción de PCR, el 5 ' actividad de exonucleasa de la enzima polimerasa degrada progresivamente la sonda, que separa el indicador e inactivador colorantes, lo que resulta en la señal fluorescente del fluoróforo reportero. SEGUNDO, parcela TaqMan genotipo. Cada muestra se analiza con dos sondas, una específica para el tipo salvaje y uno para la mutación. La fuerza de la fluorescencia de cada sonda se representa en un gráfico (de tipo salvaje en el eje x, mutante en el eje Y). Cada muestra está representada por un **solo punto. Las muestras se dividen en tres grupos que representan los genotipos posibles; homocigotos de tipo salvaje, mutante homocigótico o heterocigótico. (** *Por cortesía del Dr. E. Young, anteriormente del Departamento de Genética Molecular, hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido).*

secuenciadores 'clonales' utilizan una etapa de clonación in vitro para amplificar moléculas de **ADN individuales por emulsión o puente PCR (** Figura 5.15 **). Las moléculas de ADN clonados se** secuenciaron entonces en paralelo, ya sea mediante el uso de secuenciación por síntesis o secuenciación por el enfoque de ligamiento en bases fluorescentes incorporados son detectados por exploración con láser. La secuencia se lee son relativamente cortas (100- 250 pb) y necesita ser alineado con una secuencia de referencia con el fin de identificar las **variantes que pueden ser causante de la enfermedad (** Figura 5.16 **). Una comparación con la** secuenciación de Sanger se muestra en la

Tabla 5.4 **y los ejemplos de mutaciones identificadas por secuenciación de próxima generación se muestra en la** Figura 5.16 **. Otra secuenciación por utiliza la tecnología de síntesis secuenciación semiconductor ion**
basado en la detección de iones de hidrógeno que se libera durante la polimerización de ADN. secuenciadores llamada 'tercera generación' generan secuencia larga lee (kilobases de longitud) a partir de moléculas individuales en tiempo real, debido a su extremadamente

Tabla 5.4 La secuenciación de Sanger En comparación con Secuenciación 'clonal' de próxima generación

La secuenciación de Sanger	Next-Generation Sequencing 'clonal'
Una secuencia de lectura por muestra	secuenciación masiva en paralelo
500-1000 bases por lectura	100-400 bases por lectura
Aprox. 1 millón de bases por día por máquina	Aprox. 2 mil millones de bases por día por máquina
Aprox. $ 1 por cada 1000 bases	Aprox. $ 1 por 5.000.000 de bases

láseres sensibles. Ellos son más capaces de secuenciar a través de las regiones repetitivas, donde la alineación de corta lee es difícil.

los secuenciación por síntesis método fue desarrollado a mediados de la década de 1990 por científicos de Cambridge Shankar Balasubramanian y David Klenerman. Sus ideas de la utilización de matrices clonales y secuenciación masiva en paralelo de corta lee usando la secuenciación en fase sólida mediante terminadores reversibles dado base a la tecnología que permite la secuenciación de un genoma humano en tan sólo unos días a un costo de aproximadamente $ 1000. En comparación, el primer genoma humano tomó más de una década para secuenciar y se estima que costará $ 2.7 mil millones!

En el ajuste de diagnóstico clínico, la próxima generación de secuenciación es particularmente útil para el diagnóstico genético de enfermedades raras que presentan heterogeneidad genética. En lugar de la secuenciación de los genes individuales secuencialmente, todos los genes en los que se han reportado mutaciones para causar la enfermedad puede analizarse simultáneamente en una sola prueba. Esto puede lograrse ya sea a través de la orientación física donde se selecciona un conjunto definido de genes para la captura por hibridación o amplificación por PCR, o por medio de análisis de panel gen **virtual del exoma (** pag. 47 **) O datos de secuencia del genoma. Estas pruebas de panel gen se extienden de dos genes (** *BRCA1*

y *BRCA2* **de mama familiar y el cáncer de ovario), a aproximadamente 100 (por ejemplo,** catarata congénita) a> 1400 genes (panel DDDG2P para los trastornos del desarrollo). secuenciación Exoma cada vez más está siendo utilizado como una prueba de diagnóstico clínico en el que las variantes se filtran sobre la base de una estrategia genética en lugar **de por una lista de genes, para la secuenciación ejemplo trío (** pag. 47 **) identificar** *de novo* **mutaciones** en un individuo estudiado afectados nacen a los padres, sin relación no afectados.

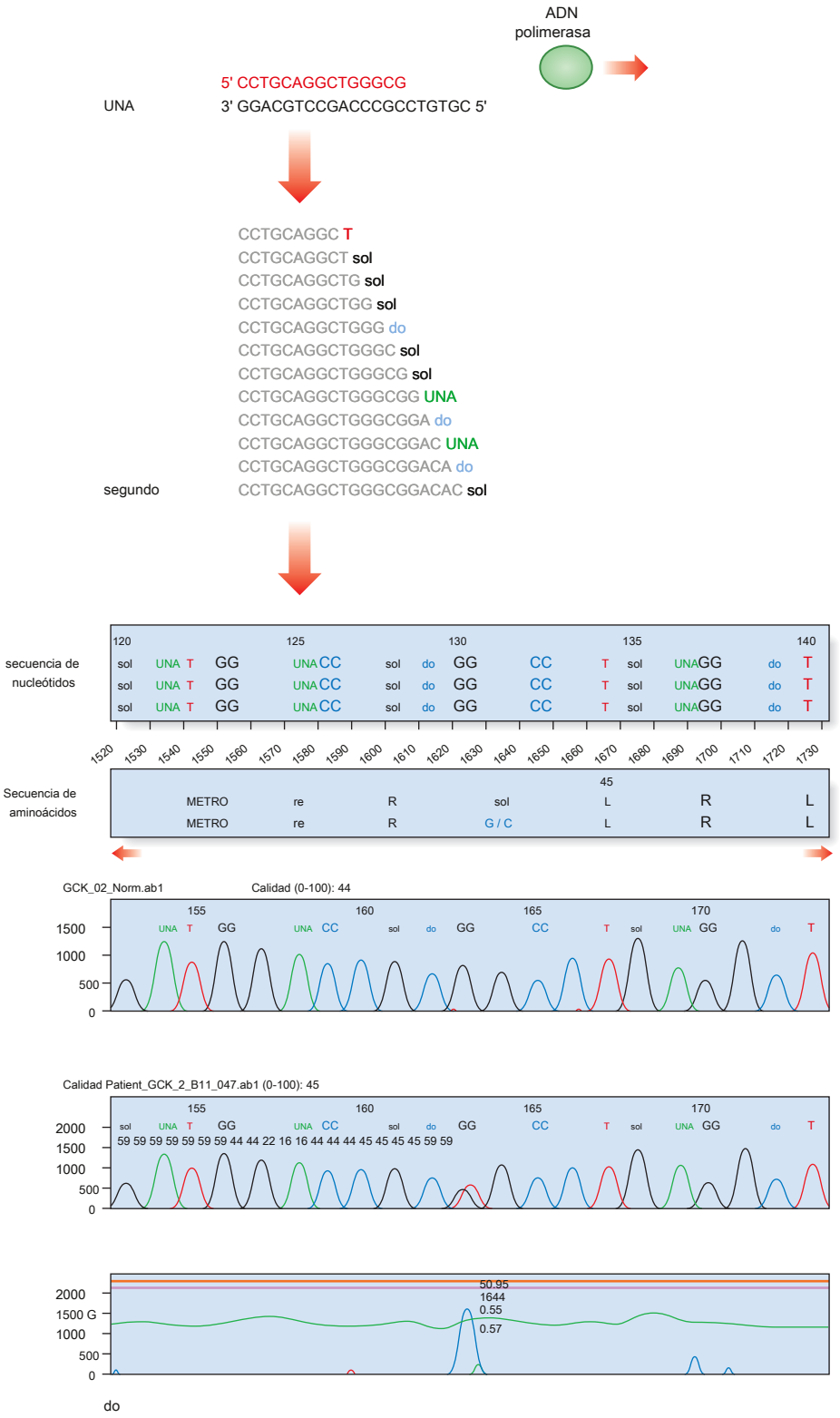


FIGURA 5.13 la secuenciación de ADN didesoxi fluorescente. El cebador de secuenciación (*se muestra en rojo)* se une a la plantilla y ceba la síntesis de una cadena de ADN complementaria en la dirección indicada (UNA). La reacción de secuenciación incluye cuatro dNTPs y cuatro ddNTPs, cada uno marcado con un colorante fluorescente diferente. La competencia entre los dNTPs y ddNTPs como resultado la producción de una colección de fragmentos (SEGUNDO), que luego son separados por electroforesis para generar un electroferograma (DO). Una mutación heterocigota,
p.Gly44Cys (GGC> TGC; glicina> cisteína), es identificado por el software.

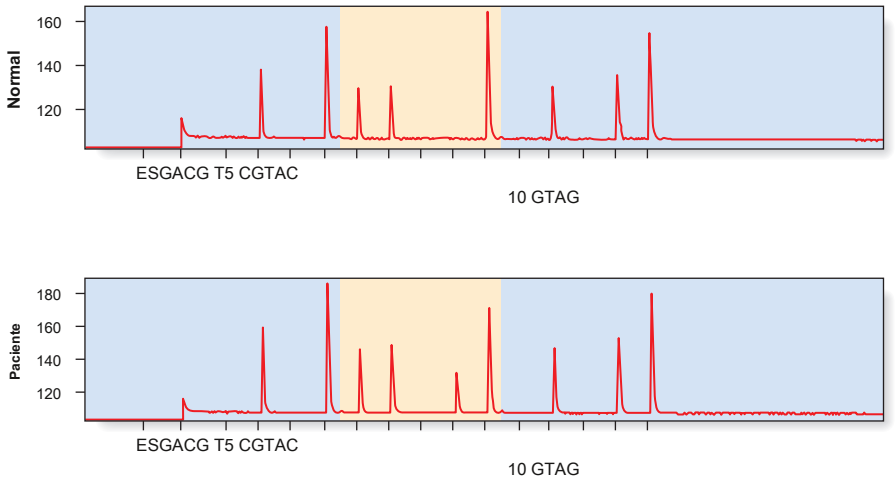


FIGURA 5.14 La detección de una *KRAS* mutación en un tumor colorrectal por pirosecuenciación. El panel superior muestra un control normal, la secuencia A GGT CAA GAG G. En el panel inferior es la muestra de tumor con el *KRAS* p.Gln61Leu mutación (c.182A> T). (*Por cortesía del Dr. L. Meredith, anteriormente en el Instituto de Genética Médica, Hospital de la Universidad de Gales, Cardiff.)*

Análisis de dosis

La mayoría de los métodos descritos anteriormente detectará mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones. Deleciones de uno o más exones son comunes en niños con distrofia muscular de Duchenne y pueden ser identificados por una PCR multiplex que revela la ausencia de uno o más productos de la PCR. Sin embargo, estas mutaciones son más difíciles de detectar en mujeres portadoras como el gen normal en el otro cromosoma 'máscaras' X la eliminación. Las grandes mutaciones de deleción y de duplicación se han reportado en una serie de trastornos y pueden abarcar un solo exón, varios exones, o un gen entero (por ejemplo, HNPP [pag. 276]; HMSN tipo 1 [pag. 275]). Varias técnicas se han desarrollado para identificar tales mutaciones (véase Tabla 5.5).

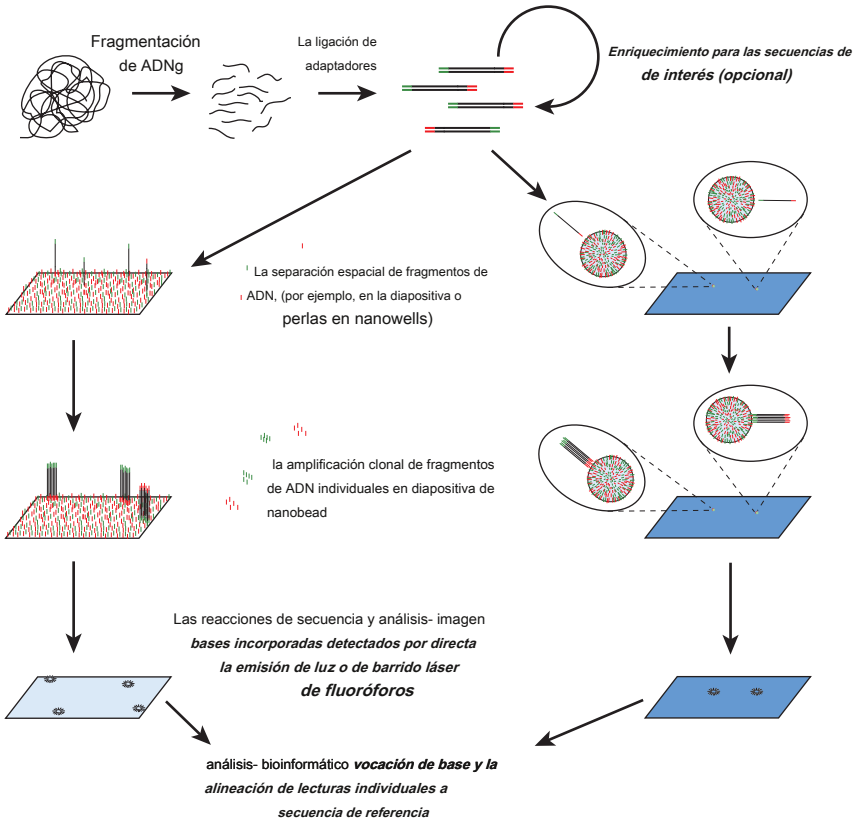


FIGURA 5.15 La próxima generación de secuenciación 'clonal'. ADN es fragmentado y adaptadores ligó antes de la amplificación clonal en una perla o portaobjetos de vidrio. Secuenciación se lleva a cabo *en el lugar* y bases incorporadas se detectan mediante la emisión de luz directa o exploración de fluoróforos. El análisis de datos incluye llamadas base y alineación a una secuencia de referencia con el fin de identificar mutaciones o polimorfismos. (*Por cortesía del Dr. R. Caswell, Universidad de la Escuela de Medicina de Exeter, Exeter.)*

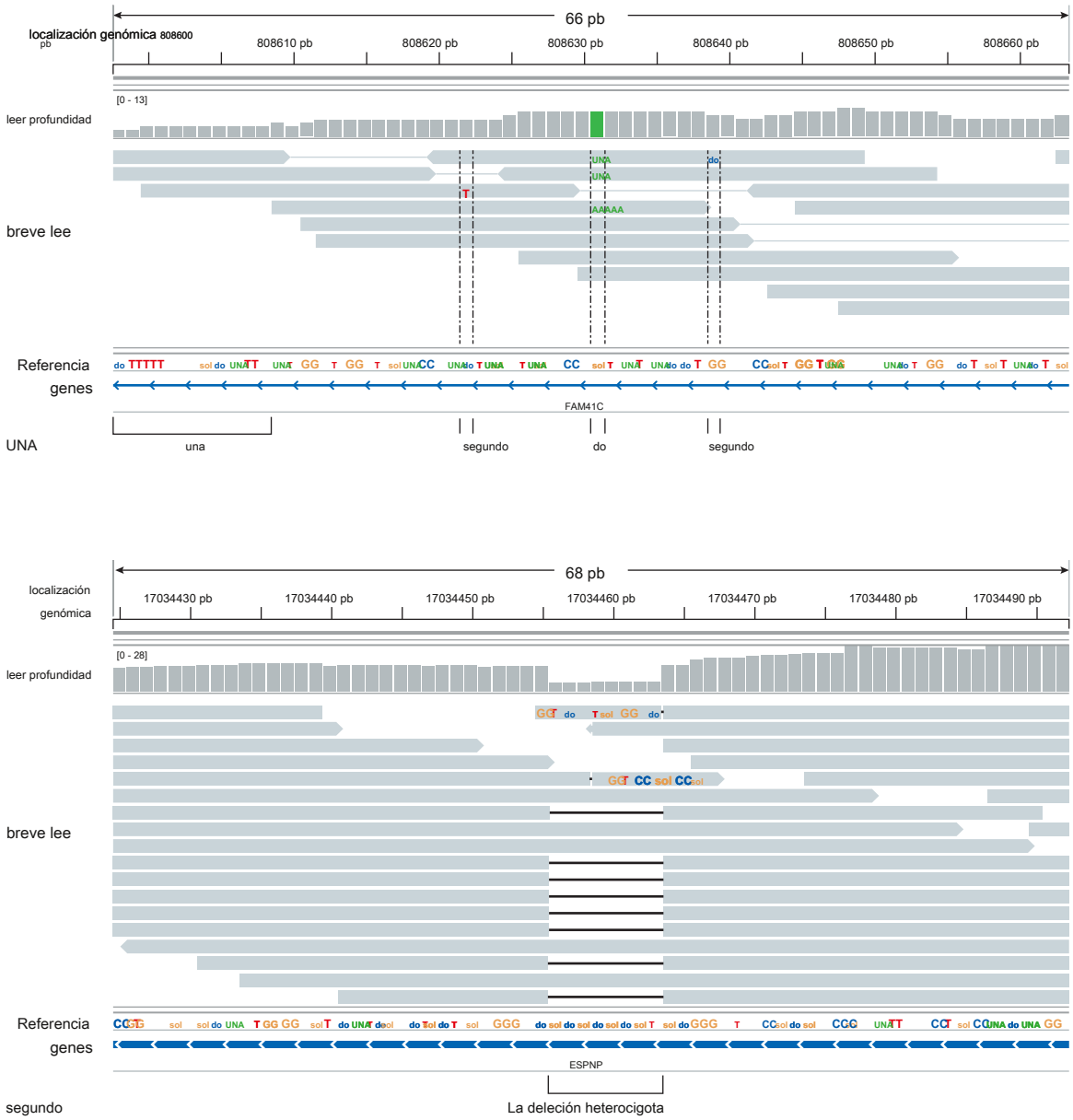


FIGURA 5.16 UNA, Alineación de extremo emparejado individuo lee al genoma de referencia. Los nucleótidos en las lecturas que difieren de la secuencia de referencia están marcados. (A) una región con poca cobertura. (B) Las variantes en estas posiciones son más probables los errores de secuenciación. (C) En esta posición, el sujeto es homocigótico para los alelos A. Un ejemplo real tendría ya lee y mayor profundidad de lectura. **SEGUNDO,** Alineados lee con una deleción heterocigota. Lee con una deleción 8-bp identificados son marcados con una barra de color negro. Las imágenes producidas con el paquete de software IGV. (*Cortesía Dr. M. Wakeling, Universidad de la Escuela de Medicina de Exeter, Reino Unido).*

Tabla 5.5 Los métodos para detectar el número de copias cambios

Método	Conocida desconocida Cambio del número de copias	Ejemplo	Ventajas desventajas
la sonda de amplificación ligationdependent Multiplex	Conocido	Gen-específico o análisis de deleción subtelomere	Adaptadas al entorno de diagnóstico clínico, pero mucha mano de obra y requiere ADN de buena calidad
PCR cuantitativa fluorescente	Conocido	prueba prenatal de aneuploidías	Rápida pero requiere marcadores microsatélites informativos
Gotita de PCR digital conocido		Confirmación de las deleciones o duplicaciones encontrado por un método diferente	Flexible; pueden utilizar cebadores de PCR estándar, pero enfoque de genes centrada
CGH array	Conocida desconocida	Las pruebas de retraso grave del desarrollo, problemas de aprendizaje, anomalías congénitas	Detecta ninguna supresión o duplicación pero la interpretación de nuevas variantes pueden ser difíciles
secuenciación de próxima generación	Conocida desconocida		un equipo costoso, capacidad enorme, pero gran cantidad de datos para el análisis y la interpretación de las nuevas variantes pueden ser difíciles

Multiplex dependiente de ligación sonda de amplificación (MLPA)

Este es un método de alta resolución se utiliza para detectar deleciones y duplicaciones (Figura 5.17). Cada sonda MLPA se compone de dos oligonucleótidos marcados con fluorescencia que pueden hibridarse, adyacentes entre sí, a una secuencia de gen diana. Cuando se hibridaron, los dos oligonucleótidos se unen mediante una ligasa y la sonda es entonces amplificada por PCR (cada oligonucleótido incluye una secuencia de cebador universal en su terminal). Las sondas incluyen una secuencia de relleno de longitud variable que permite la separación de los productos de PCR por electroforesis capilar. Hasta 40 sondas pueden ser amplificados en una sola reacción.

Cuantitativa fluorescente PCR (QF-PCR)

El análisis de dosis por fluorescente cuantitativa PCR (QF-PCR) se utiliza rutinariamente para la detección de aneuploidía rápida; por ejemplo, en diagnóstico prenatal (pag. 303). Los microsatélites (ver la siguiente sección) situado en los cromosomas 13, 18, y 21 pueden ser amplificados en un multiplex y trisomías detectaron, ya sea por la presencia de tres alelos o por un efecto de la dosis donde se excesivamente un alelo (Figura 5.18).

Microarray hibridación genómica comparada (CGH)

Matriz CGH proporciona una manera de detectar deleciones y duplicaciones en un genoma de gran escala (Figura 5.19). Las matrices utilizadas en laboratorios de diagnóstico clínico incluyen tanto genoma de ancho sondas a detectar nuevas mutaciones y sondas específicas para conocidos síndromes supresión / duplicación. Un conocimiento exhaustivo de la variación del número de copias normales es esencial para la interpretación de nuevas mutaciones.

La secuenciación de próxima generación

También es posible obtener datos de número de copia a partir del próximo secuenciación generación si el ADN diana se enriquece con la captura por hibridación en lugar de la amplificación por PCR. Esta es la primera metodología donde es posible detectar sustituciones de bases, pequeñas inserciones y deleciones, así como cambios de número de copia en el nivel de un exón o gen completo.

PCR digital gotita

Esta técnica es más útil para confirmar la deleción o duplicación mutaciones identificadas por otros métodos. Se trata de PCR realiza dentro de miles de gotitas de nanolitros-tamaño para lograr, la cuantificación de ácido nucleico absoluta de alta precisión. Una muestra de ADN genómico se diluye para incorporar ya sea una molécula o cero de ADN en cada gota y se mezcló por separado con los cebadores de PCR para el gen de interés y un gen de mantenimiento de referencia. Después de la amplificación PCR se mide la fluorescencia en cada gotita y la concentración de ADN diana se calcula como copias por microlitro de la fracción de reacciones positivas utilizando las estadísticas de Poisson. La relación de copias de ADN diana en comparación con el gen de referencia proporciona una estimación del número de copias para el gen con la dosis anormal sospechoso.

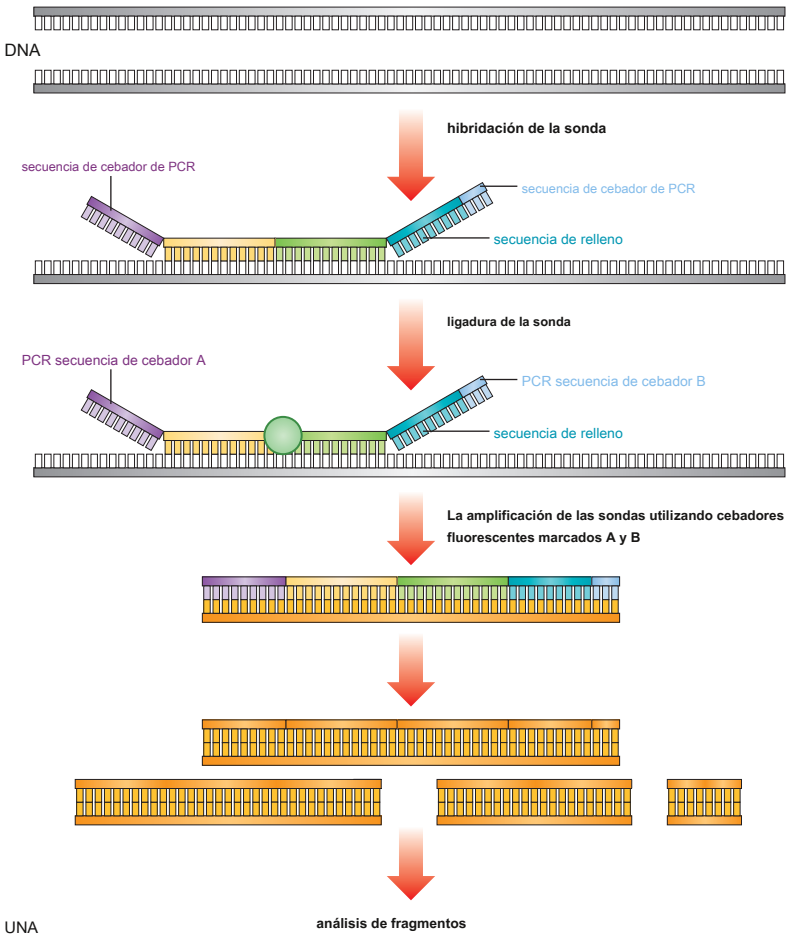


FIGURA 5.17 **UNA,** Ilustración de método multiplex de amplificación de la sonda dependiente de ligación (MLPA).

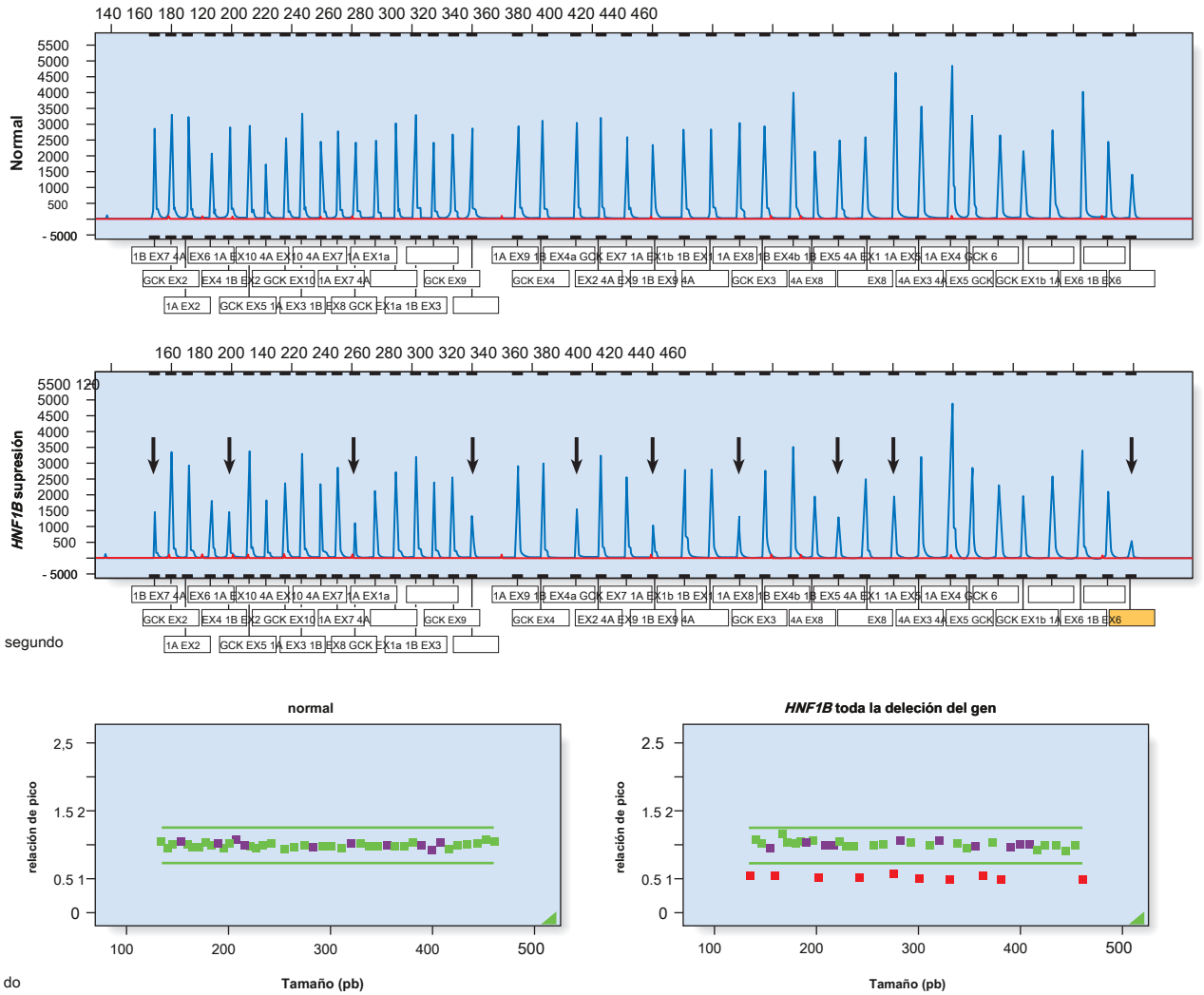


FIGURA 5.17, cont **SEGUNDO, Detección de toda una deleción del gen que abarca los exones 1-9 de la *HNF1B* gen (*panel inferior)* comparado con una muestra de referencia normal (*Panel superior).* Este kit MLPA también incluye sondas para la *GCK, HNF1A,* y *HNF4A* genes. DO, parcelas de relación de pico que muestra en** forma gráfica la relación de las intensidades de pico normalizada entre la referencia normal y muestra del paciente. Cada punto representa un pico: verde o púrpura = pico dentro de la gama normal (0,75-1,25), rojo = pico suprime o bien (relación <0,75) o duplicada (> 1,25). Los datos se analizaron utilizando GeneMarker, SoftGenetics LLC. (*Cortesía M. Owens, Departamento de Genética Molecular, hospital Royal Devon y Exeter, Exeter, Reino Unido).*

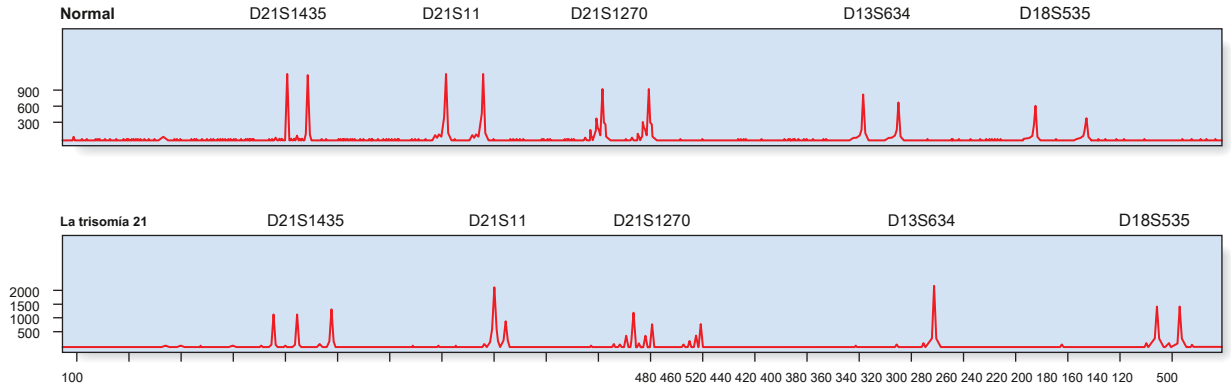


FIGURA 5.18 fluorescente cuantitativa (QF) de reacción polimerasa en cadena (PCR) para la prueba rápida de aneuploidías prenatal. El panel superior muestra un control normal, con dos alelos para cada marcador microsatélite. El panel inferior ilustra la trisomía 21, ya sea con tres alelos (microsatélites D21S1435, D21S1270) o un efecto de dosis (D21S11). marcadores de microsatélites para los cromosomas 13 y 18 muestran un perfil normal. (*Cortesía de C. Anderson, Instituto de Genética Médica, Hospital de la Universidad de Gales, Cardiff, Reino Unido).*

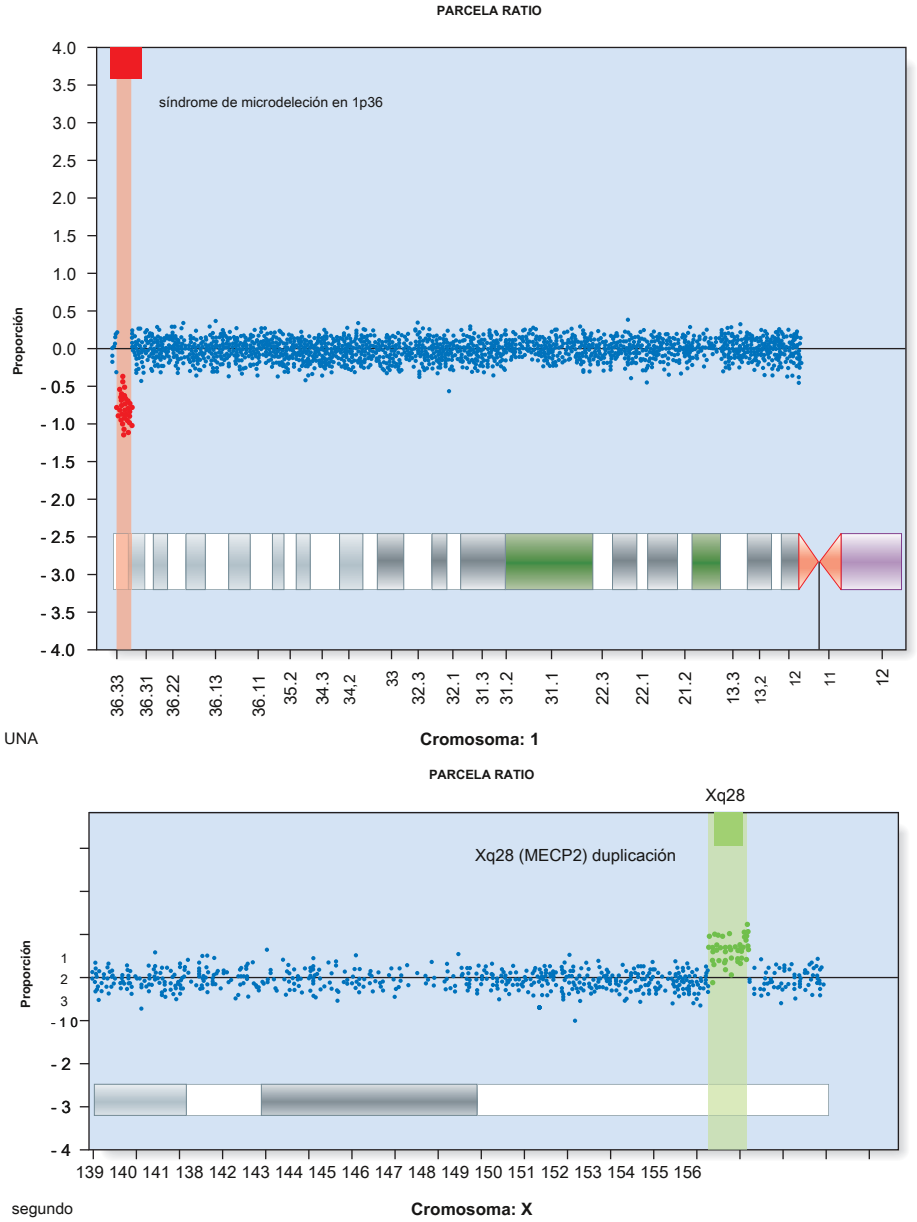


FIGURA 5.19 Identificación de número de copia cambia por matriz de hibridación genómica comparativa (CGH) (esta matriz incluye 135.000 sondas de oligonucleótidos). UNA, Un paciente con síndrome 1p36 microdeleción. SEGUNDO, Un *MECP2* la duplicación del cromosoma Xq28.
(Cortesía de R. Palmer, North East Thames regionales Genética Laboratorios de Servicios, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres).

Hacia Secuenciación del Genoma como prueba de diagnóstico clínico

Ahora es posible secuenciar un genoma humano en tan sólo unos días a un costo de menos de $ 1000. En comparación con la secuenciación del exoma, en la secuenciación del genoma entorno clínico ofrece un mayor rendimiento de diagnóstico a través de la detección de mutaciones intrónicas profundas que causan corte y empalme aberrante, las mutaciones en los elementos reguladores y reordenamientos cromosómicos equilibradas (Tabla 5.6). Aunque la profundidad leer media es generalmente más baja que la obtenida mediante secuenciación de exoma, la cobertura es más uniforme y se espera que esto aumentar la sensibilidad para detectar cambios de número de copia. El principal desafío es el almacenamiento de datos y el procesamiento de la gran volumen de datos de la secuencia del genoma. Si bien gran parte de la secuencia no codificante actualmente no es interpretable en el contexto de las enfermedades humanas, la comprensión científica de la 'regulome' está cobrando impulso como iniciativas como el ENCODE

Tabla 5.6 Las ventajas y desventajas del Genoma comparación con Exoma Secuenciación

ventajas	desventajas
preparación Faster biblioteca	Mayor coste de la secuenciación
incluye intrones	Mayor coste de almacenamiento de datos
Incluye elementos reguladores	Muchos más variantes para analizar mejor detección de la CNV
La detección de variantes estructurales	Dificultad en la interpretación variantes no codificantes

(Enciclopedia de Elementos de ADN) del proyecto a identificar nuevos elementos reguladores. En el futuro, puede ser posible analizar el genoma completo de una persona y detectar todas las variantes asociadas a la enfermedad conocidos Además de las variantes que determinan la respuesta al fármaco. La pregunta sin respuesta es ¿hasta qué punto será

posible implementar estrategias de la medicina predictiva en base a este conocimiento. Secuenciación del Genoma será vuelto tan habitual que todos los bebés han secuenciado su genoma al nacer? Hay muchas cuestiones éticas y sociales al debate en torno a la autonomía, la discriminación genética, el intercambio de datos y privacidad.

OTRAS LECTURAS

Descifrando trastornos del desarrollo del estudio, 2015. descubrimiento a gran escala de nuevas causas genéticas de los trastornos del desarrollo. Naturaleza 519, 223-228.

Un elegante demostración del poder de análisis de todo el genoma para encontrar nuevas causas de los trastornos del desarrollo.

de Ligt, J., Willemsen, MH, van Bon, BW, et al., 2012. La secuenciación del exoma de diagnóstico en personas con discapacidad intelectual grave. N. Engl. J. Med. 367, 1921-1929.

Un artículo de referencia que describen mutaciones de novo que causan discapacidad intelectual identificadas por secuenciación del exoma trío.

Elles, R., Wallace, A., 2010. diagnóstico molecular de la enfermedad genética, tercera ed. Humana Press, Clifton, Nueva Jersey.

técnicas de clave utilizada para las pruebas genéticas de los trastornos comunes en los laboratorios de diagnóstico.

Strachan, T., Read, AP, 2011. genética molecular Humanos, cuarta ed. Garland Science, Londres.

Un libro de texto completo de todos los aspectos de la biología molecular y celular como relacionada con enfermedad hereditaria en los seres humanos.

ELEMENTOS

1 reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha revolucionado médica genética. En cuestión de horas, más de un millón de copias de un gen pueden ser amplificados a partir de muestra de ADN de un paciente. El producto de PCR puede ser analizado para detectar la presencia de una mutación patógena, el reordenamiento del gen, o el agente infeccioso.

2 Técnicas que incluyen Sur y transferencia de Northern, DNA secuenciación, y la mutación de cribado, PCR en tiempo real, y el análisis de microarrays se pueden utilizar para identificar o analizar secuencias de ADN específicas de interés. Estas técnicas se pueden utilizar para el análisis de la estructura del gen normal y la función así como revelar la patología molecular de la enfermedad heredada. Esto proporciona un medio para el diagnóstico presintomático, la detección de portadores y la diagnosis prenatal.

3 microarrays polimorfismo de nucleótido único ('chips'), array hibridación genómica comparativa y de próxima generación técnicas de secuenciación permiten genoma amplio análisis de polimorfismos de nucleótido único, número de copias de las variantes y variantes de la secuencia. Estos métodos han cambiado la escala de análisis genético y proporcionado nuevos conocimientos sobre la enfermedad genética.

4 secuenciación de próxima generación permite la prueba simultánea para todos los genes en los que se conocen las mutaciones que causan un trastorno monogénica. El panel genético puede ser dirigido físicamente por la captura o la PCR de genes seleccionados de la hibridación, o puede ser un panel virtual donde se secuencia todo el exoma pero sólo se analizan genes específicos. La capacidad para secuenciar un genoma por $ 1000 establece el escenario para la secuenciación del genoma para convertirse en una prueba de diagnóstico clínico para detectar sustituciones de bases, pequeñas inserciones o deleciones, cambios de número de copia, y reordenamientos cromosómicos en una sola prueba.

Capítulo 6

Los patrones de herencia

Que los aspectos fundamentales de la herencia deben han resultado ser tan extraordinariamente sencilla nos apoya con la esperanza de que la naturaleza puede, después de todo,

ser totalmente accesible.

THOMAS MORGAN (1919)

Estudios de la familia

Para investigar si un rasgo o trastorno particular en los seres humanos es genética y hereditaria, hemos confiado tradicionalmente ya sea en la observación de la forma en que se transmite dentro de una familia, o el estudio de su frecuencia entre los familiares. Esto permite a los consejos que debe darse a los miembros de la familia con respecto a la probabilidad de que el desarrollo o transmitirla a sus hijos (es decir, **asesoramiento genetico;** ver capítulo 21). En toda la medicina clínica buena anamnesis es vital, y una buena historia de la familia a veces puede proporcionar un diagnóstico. Por ejemplo, un niño puede asistir a un médico con una fractura después de una lesión menor. Los antecedentes familiares de parientes con una tendencia similar a la fractura y escleróticas azules podría sugerir el diagnóstico de osteogénesis imperfecta, pero la ausencia de una historia familiar positiva podría llevar a la consideración de otros diagnósticos.

Pedigrí Dibujo y Terminología

Un árbol de familia, o pedigrí, es un sistema abreviado de registro de la información pertinente de la familia. Por lo general comienza con la persona a través de los cuales la familia vino a la atención médica: la **caso índice, probando, o caso índice;** o, si es mujer, la **proposita.** La posición del probando en el pedigrí se indica mediante una flecha. Información sobre la salud del resto de la familia se obtiene mediante preguntas directas acerca de hermanos, hermanas, padres y parientes maternos y paternos, con la información relevante sobre el sexo del individuo, la condición de afecto, y la relación con otros individuos de ser cuidadosamente grabada en la carta (Figura 6.1). La atención al detalle puede ser crucial porque los pacientes no siempre aprecian la importancia de abortos involuntarios, o la diferencia entre hermanos y *mitad-*

hermanos, por ejemplo.

herencia mendeliana

Más de 16.000 rasgos o trastornos en los seres humanos exhiben solo gen **unifactorial o herencia mendeliana.** Sin embargo, las características tales como la altura, y muchos trastornos familiares comunes, tales como la diabetes o la hipertensión, por lo general no siguen un patrón simple de la herencia mendeliana (ver Capítulo 10). Un rasgo o trastorno que está determinado por un gen en un autosoma se dice que muestran **herencia autosómica,** mientras que un rasgo o trastorno determinado por un gen en uno de los cromosomas sexuales se dice para mostrar **ligada al sexo herencia.**

Autosómico dominante de herencia

Un rasgo autosómico dominante es uno que se manifiesta en el estado heterocigótico, es decir, en una persona que posea tanto un alelo anormal o mutante y el alelo normal. A menudo es posible rastrear un rasgo o trastorno hereditario dominante a través de muchas generaciones de una familia (Figura 6.2). En Sudáfrica, la gran mayoría de los casos de porfiria variegata se remonta a una pareja a finales del siglo XVII. Este es un trastorno metabólico caracterizado por la formación de ampollas de la piel como resultado de aumento de la sensibilidad a la luz solar (Figura 6.3), Y la orina que se convierte en 'vino de Oporto' de color al ponerse de pie, como resultado de la presencia de porfirinas (pag. 266). Este patrón de herencia se refiere a veces como la transmisión 'vertical' y se confirma cuando (es decir, padres a hijos) se observa transmisión macho-macho.

Los riesgos genéticos

Cada gameto de un individuo con un rasgo o trastorno dominante contendrá o bien el alelo normal o el alelo mutante. Si representamos el alelo mutante dominante como 'D' y el alelo normal como 'd', entonces las posibles combinaciones de los gametos se ve en Figura 6.4 . Cualquier niño nacido de una persona afectada con un rasgo o trastorno dominante tiene una probabilidad de 1 en 2 (50%) de heredar y ser afectados de manera similar. Estos diagramas se utilizan a menudo en la clínica genética para explicar la segregación de los pacientes y son más fáciles de usar que un cuadrado de Punnett (ver Las figuras 1.3 y 7.1).

pleiotropía

rasgos autosómicos dominantes pueden implicar sólo un órgano o parte del cuerpo, por ejemplo, el ojo de la catarata congénita. Es común, sin embargo, para los trastornos autosómicos dominantes que se manifiestan en diferentes sistemas del cuerpo en una variedad de maneras. Esto es **pleiotropismo** solo gen -a que pueden dar lugar a dos o más aparentemente efectos no relacionados. En la esclerosis tuberosa, los individuos afectados pueden presentar con una serie de problemas, incluyendo problemas de aprendizaje, epilepsia, una erupción facial conocida como adenoma sebáceo (histológicamente compuesto de vasos sanguíneos y tejido fibroso conocido como angioqueratoma) o fibromas subungueales (Figura

6.5); algunos individuos afectados tienen todas las características, mientras que otros pueden tener casi ninguna. Algunos descubrimientos desafían nuestra comprensión conceptual del término **pleiotropismo** a causa de las muy diversas síndromes que pueden resultar de diferentes mutaciones en el mismo gen, por ejemplo, la
LMNA gen (que codifica la lamina A / C) y la filamin ligada al cromosoma X A (*FLNA)* gene. Las mutaciones en *LMNA* puede causar Emery-Dreifuss la distrofia muscular, una forma de distrofia muscular faja, una forma de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (pag. 275), miocardiopatía dilatada (pag. 290) Con anormalidad de conducción, Dunnigan-type familial parcial lipodistrofia (Figura 6.6), Displasia mandibuloacral, y una condición muy rara que siempre ha sido una gran curiosidad progeria Hutchinson-Gilford-. Estos se deben a mutaciones heterocigotos, con el

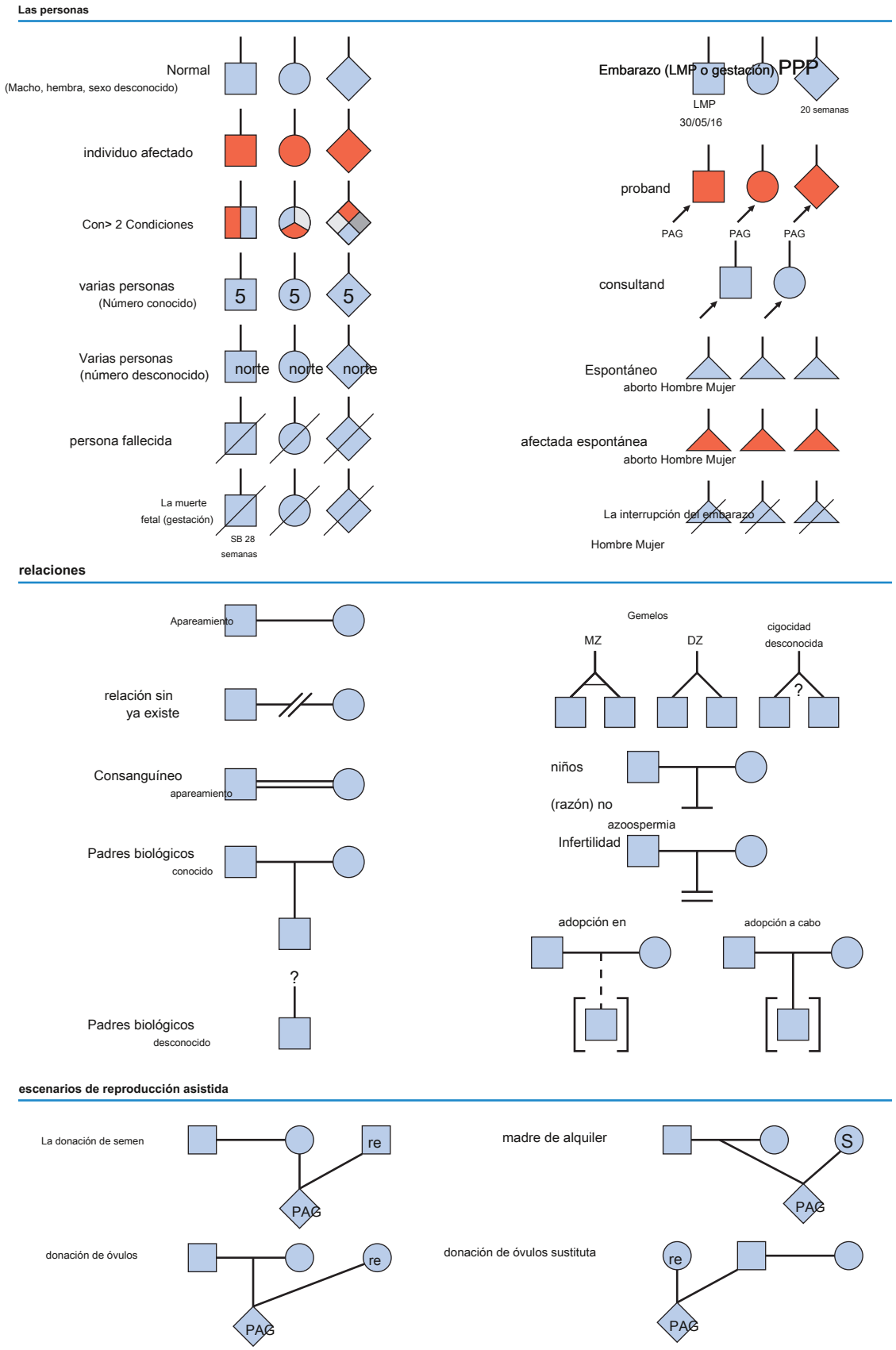


Figura 6.1 Los símbolos de las personas y las relaciones en árboles genealógicos.

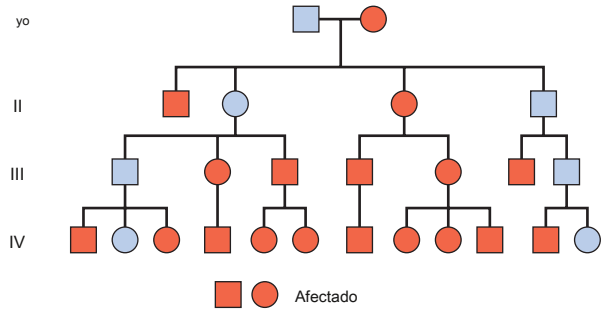


Figura 6.2 Árbol genealógico de un rasgo autosómico dominante. Cabe destacar la presencia de la transmisión de hombre a hombre.



FIGURA 6.3 Formación de ampollas lesiones de la piel en la mano en la porfiria variegata.





FIGURA 6.5 La erupción facial (**UNA)** de angioqueratoma (adenoma sebáceo) en un varón con esclerosis tuberosa, y un fibroma subungueal típico de la cama de la uña (**SEGUNDO).**

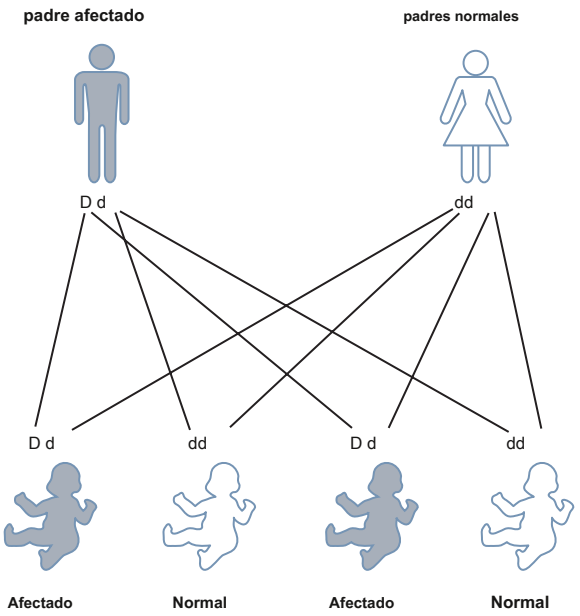


FIGURA 6.4 La segregación de los alelos en la herencia autosómica dominante. *re* representa el alelo mutado, mientras *re* repre- senta el alelo normal.

excepción de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y displasia mandibuloacral, que son individuos-recesivos afectados son, por tanto, homocigóticos para *LMNA* mutaciones. A veces, un individuo con una mutación es completamente normal. Las mutaciones en el filamin Un gen han sido implicados en la distintas, aunque la superposición ligado al X síndrome dominantes condiciones dismórficos oto-palato-digital, síndrome-agujas Melnick y displasia frontometafisaria. Sin embargo, no podría haberse previsto que una forma de epilepsia dominante ligada al cromosoma X en las mujeres, llamado periventricular nodular heterotopia, también se debe a mutaciones en este gen.

expresividad variable

Las características clínicas de los trastornos autosómicos dominantes pueden mostrar variación notable de persona a persona, incluso en la misma familia. Esta diferencia entre los individuos se conoce como **expresividad variable.** En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, por ejemplo, algunos individuos afectados desarrollan renal



Figura 6.6 Dunnigan de tipo lipodistrofia familiar parcial debido a una mutación en la lamina *C.A* gene. El paciente carece de tejido adiposo, especialmente en las extremidades distales. Una amplia variedad de fenotipos clínicos está asociado con mutaciones en este un gen.

el fracaso en la adultez temprana, mientras que otros tienen sólo unos quistes renales que no afectan significativamente la función renal.

La penetrancia reducida

En algunos individuos heterocigotos para las mutaciones genéticas que dan lugar a trastornos autosómicos dominantes determinado, puede haber muy pocas características anormales clínicos y demuestran **penetrancia reducida.** Esto puede ser el resultado de los efectos modificadores de otros genes, así como la interacción del gen con los factores ambientales. Un individuo sin características de un trastorno a pesar de ser heterocigoto para una mutación genética en particular se dice que demuestran **no penetrancia;** en términos sencillos la condición 'salta una generación' (véase también pag. 95).

penetrancia reducida y expresividad variable, junto con los efectos pleiotrópicos de un alelo mutante, todo hay que tener en cuenta cuando se trata de interpretar la información de historia familiar de trastornos autosómicos dominantes. Un buen ejemplo es el síndrome de Treacher-Collins. En su manifestación más evidente las características faciales son inconfundibles (Figura 6.7). Sin embargo, también se sabe que albergan el gen (la madre del niño ilustra *TCOF1)* mutación, ya que tiene parientes cercanos con la condición.

Las mutaciones nuevas

En los trastornos autosómicos dominantes una persona afectada por lo general tiene un padre afectado. Sin embargo, esto no siempre es el caso y no es inusual para un rasgo que aparezca en un individuo cuando no hay antecedentes familiares de la enfermedad. Un ejemplo notable es la acondroplasia, una forma de enanismo corto extremidades (pp. 114-115), En la que los padres suelen tener estatura normal. La aparición súbita inesperada de una condición genética que surja como resultado de una variante de gen heterocigoto patógena se llama una **nueva mutación.** La herencia dominante en la acondroplasia fue confirmado por la observación de que la descendencia de un individuo afectado tiene una probabilidad del 50% de también ser afectados. En condiciones menos dramáticas se deben considerar otras explicaciones para la aparición 'repentina' de un trastorno. Esto incluye no penetrancia y expresión variable, como se mencionó anteriormente. Sin embargo, el clínico astuto también tiene que ser consciente de que las relaciones familiares pueden no corresponder a lo establecido, es decir, puede haber revelado **no paternidad (o, en ocasiones, no maternidad).**

Nuevas mutaciones dominantes, en ciertos casos, se han asociado con un aumento en la edad del padre. Tradicionalmente, esto se cree que es una consecuencia de la gran cantidad de divisiones mitóticas que las células madre gameto masculino se someten durante la vida reproductiva de un hombre (pag. 32). Sin embargo, esto puede ser una visión simplista. En relación con mutaciones en *FGFR2 (* síndromes de craneosinostosis), el grupo de Wilkie en Oxford demostraron que causales mutaciones de ganancia de función de conferir una ventaja selectiva a las células madre de espermatogonias, de modo que las líneas de células mutadas se acumulan en el testículo.

Co-dominancia

Co-dominancia es el término utilizado para dos rasgos alélicas que son ambos expresados en el estado heterocigoto. En las personas con grupo sanguíneo AB es posible demostrar ambas sustancias del grupo A y B de sangre en las células rojas de la sangre, por lo que los grupos sanguíneos A y B son, por tanto, co-dominante (pag. 174).

Homocigosis para autosómica dominante Rasgos

La rareza de trastornos y enfermedades dominantes autosómicas más significa que por lo general sólo se producen en el estado heterocigoto. Ocasionalmente, sin embargo, los niños nacen de parejas en las que ambos padres son heterocigotos para un trastorno hereditario dominante.



Figura 6.7 El bebé en esta imagen tiene drome de Treacher-Collins syn, como resultado de una mutación en *TCOF1.* La mandíbula es pequeña, las fisuras palpebrales inclinación hacia abajo, por lo general hay un defecto (coloboma) del párpado inferior, de las orejas pueden mostrar microtia, y deterioro de la audición es común. La condición sigue la herencia autosómica dominante, pero es muy variable madre del bebé también tiene la mutación pero ella no muestra signos evidentes de la enfermedad.

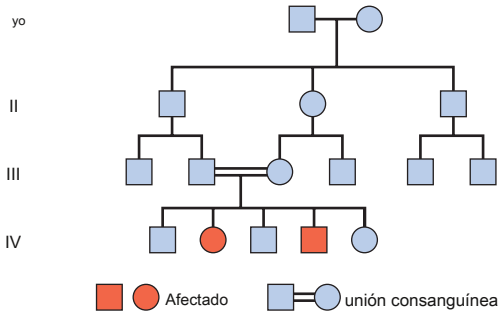


FIGURA 6.8 Árbol genealógico de un rasgo autosómico recesivo.

Tal crías están en riesgo de ser homocigotos para las mutaciones genéticas. En algunos casos, los individuos afectados aparecen ya sea para ser más gravemente afectados, como se ha informado con acondroplasia, o tener una edad más temprana de inicio, como en la hipercolesterolemia familiar (pag. 262). Por el contrario, no con otros trastornos de herencia dominante, los individuos homocigotos están más afectados que los heterocigotos-por ejemplo, la enfermedad de Huntington (pag. 273) Y la distrofia miotónica (pag. 285). Estos diferentes efectos fenotípicos pueden explicarse por la naturaleza de la mutación, ya sea que son de ganancia de función (pag. 20) O la pérdida de función (pag. 20).

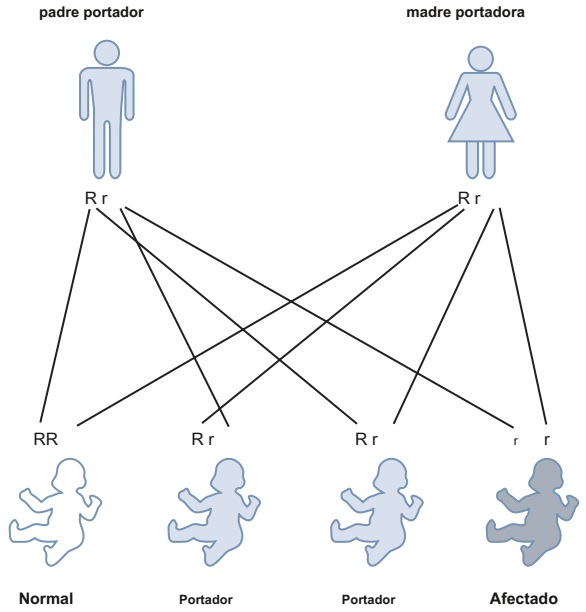


Figura 6.9 La segregación de los alelos en autosómica recesiva heren- cia. *R* representa el alelo normal, *r* el alelo mutado.

La herencia autosómica recesiva

Los rasgos recesivos y trastornos se manifiestan sólo cuando el alelo mutante está presente en una dosis doble (es decir, homocigosidad). Los individuos heterocigotos para tales alelos mutantes no muestran características de la enfermedad y están perfectamente sanos; son **portadores.**

El árbol genealógico de los rasgos recesivos (Figura 6.8) Difiere notablemente de la que se observa en los rasgos autosómicos dominantes. No es posible trazar un rasgo autosómico recesivo o trastorno a través de la familia, ya que todos los individuos afectados en una familia son por lo general en una sola **sibship** (es decir, hermanos y hermanas). Esto se refiere a veces como la transmisión 'horizontal', pero esto es un término inadecuado y engañoso.

Consanguinidad

Investigación sobre la historia familiar de los individuos afectados con rasgos recesivos raros o trastornos podría revelar que sus padres están relacionados (es decir, **consanguíneos**). Cuanto más raro es un rasgo o trastorno recesivo, mayor es la frecuencia de consanguinidad entre los padres de los individuos afectados. En la fibrosis quística, la enfermedad recesiva más común 'seria' autosómica en los europeos occidentales (pag. 286), La frecuencia de consanguinidad de los padres es sólo ligeramente mayor que la observada en la población general. Por el contrario, cuando Bateson y Garrod originalmente descrito la alcaptonuria muy raro, observaron que una cuarta parte o más de los padres eran primos hermanos, y con razón razonaron que los alelos raros son más propensos a 'encontrarse' en la descendencia de los primos que no relacionada los padres. En grandes linajes consanguíneos, un trastorno autosómico recesivo puede estar presente en más de una rama de la familia.

Los riesgos genéticos

Si representamos el alelo dominante normal 'R' y el alelo mutante recesivo como 'r', entonces cada gameto parental lleva ya sea el mutante o el alelo normal (Figura 6.9). Las diversas combinaciones posibles de gametos significar que la descendencia de dos heterocigotos tienen una probabilidad de 1 en 4 (25%) de ser afectados homocigotos, una probabilidad de 1 en 2 (50%) de ser heterocigotos no afectado, y una probabilidad de 1 en 4 (25%) de ser homocigoto no afectado.

pseudodominancia

Si un individuo que es homocigótico para un trastorno autosómico recesivo tiene hijos con un portador del mismo trastorno, sus hijos tienen una probabilidad de 1 en 2 (50%) de ser afectados. un pedigrí de este tipo se dice que exhiben **pseudodominancia** (Figura 6.10).

La heterogeneidad locus

Algunas condiciones clínicas pueden deberse a mutaciones en más de un gen, demostrando así **heterogeneidad de locus.** Por ejemplo, la pérdida de audición neurosensorial / sordera sigue más comúnmente herencia autosómica recesiva. personas sordas, en virtud de su participación en la escuela y la comunidad sorda, a menudo deciden tener hijos con otra persona sorda. Si dos personas sordas son homocigotos para el mismo gen recesivo, todos sus hijos serán afectados de manera similar. Sin embargo, hay familias en las que todos los niños nacidos de padres que tienen sordera autosómica recesiva han tenido audiencia perfectamente normal

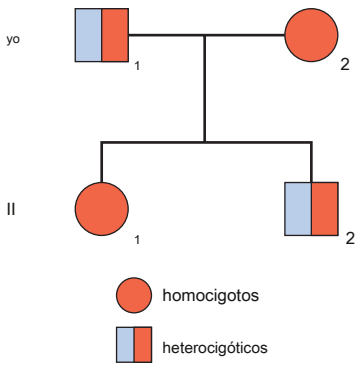


FIGURA 6.10 Un pedigrí con una mujer (I_2) homocigotos para un trastorno autosómico recesivo cuyo esposo es heterocigoto para el mismo trastorno. Tienen una hija afectada homocigotos para que el pedigrí muestra la herencia pseudodominant.

porque ellos son **heterocigotos dobles.** Los padres son por lo tanto homocigotos para genes mutantes en diferentes loci. De hecho, hay más de 80 genes o loci de genes que se sabe están implicados en la sordera hereditaria recesiva, y una historia similar se aplica a autosómica recesiva retinitis pigmentosa.

Trastornos con el mismo fenotipo de diferentes loci genéticos se conocen como **genocopies,** mientras que cuando los mismos resultados fenotipo de causas ambientales que se conoce como una **phenocopy.**

La heterogeneidad mutacional

La heterogeneidad también puede ocurrir a nivel de alelos. En la mayoría de los trastornos de un solo gen (por ejemplo, β- talasemia) un gran número de mutaciones diferentes han sido identificados como responsables (pag. 160). Hay individuos que tienen dos mutaciones diferentes en el mismo lugar y se conocen como **heterocigotos compuestos,** constituyendo lo que se conoce como **alélica** o **heterogeneidad mutacional.** La mayoría de los individuos afectados con un trastorno autosómico recesivo son probablemente los heterocigotos compuestos en lugar de los homocigotos verdaderos, a menos que sus padres están relacionadas, en cuyo caso es probable que sean homocigotos para la misma mutación por descendencia, heredado de un ancestro común.

Herencia ligada al sexo

Sex herencia ligada se refiere al patrón de herencia se muestra por los genes que se encuentran en cualquiera de los cromosomas sexuales. Genes realizadas en el cromosoma X se conocen como siendo **Ligada al cromosoma X,** y las realizadas en el cromosoma Y se conocen como exhibiendo **Y-ligado** o **herencia holandric.**

X recesiva ligada Inheritance

Un rasgo recesivo ligado al cromosoma X es uno determinado por un gen transportado en el cromosoma X y por lo general se manifiesta sólo en varones. Un varón con un alelo mutante en su único cromosoma X se dice que es hemizygous para ese alelo. Enfermedades hereditarias de una manera recesiva ligada a X son transmitidos por (por lo general) sanos portadores heterocigotos hembras a varones afectados, así como por los hombres afectados a sus hijas portador obligado, con el consiguiente riesgo para nietos masculinos a través de estas hijas (Figura 6.11). Esto se refiere a veces como 'diagonal' o un patrón de 'movimiento de caballero' de transmisión.

El modo de herencia en los que únicamente los hombres se ven afectados por una enfermedad que se transmite por las mujeres normales fue apreciado por los Judios hace casi 2000 años. Ellos dispensados de la circuncisión de los hijos de todas las hermanas de una madre que tenían hijos con la enfermedad de sangrado ", en otras palabras, la hemofilia (pag. 300). Los hijos de los hermanos del padre no fueron justificadas.

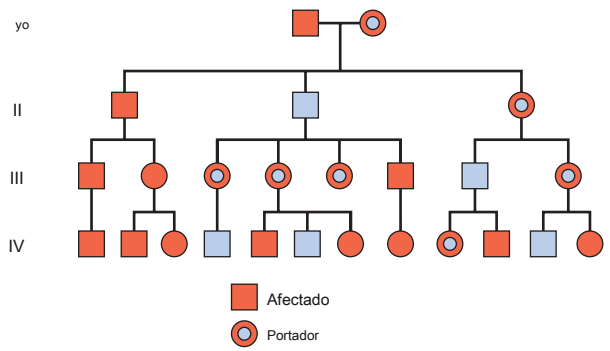


FIGURA 6.11 Árbol genealógico de un rasgo recesivo ligado al cromosoma X en la que afectó a los machos se reproducen.

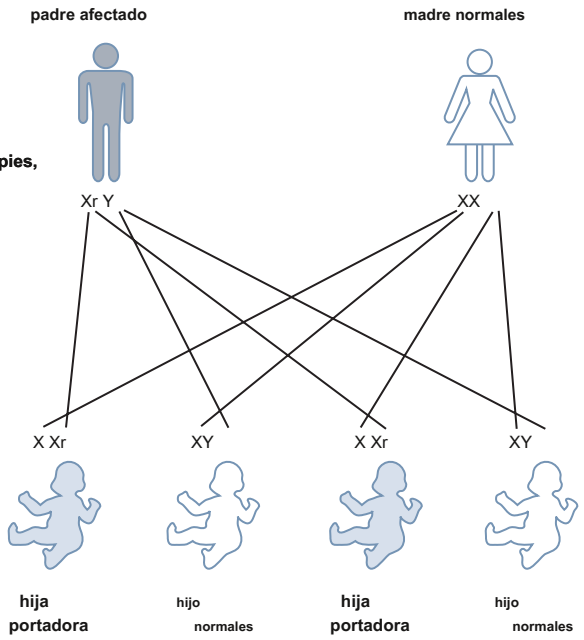


FIGURA 6.12 La segregación de los alelos en heren- cia recesiva ligada a X, relativos a la descendencia de un varón afectado. *r* representa el alelo mutado.

La reina Victoria era portadora de la hemofilia, y sus hijas portadoras, que estaban perfectamente sanos, introdujo el gen en las familias reales y ruso. En la familia real británica hijo de la reina Victoria, Edward VII, no heredó el gen (véase Figura 19.26).

Los riesgos genéticos

Un macho transmite su cromosoma X a cada uno de sus hijas y su cromosoma Y a cada uno de sus hijos. Si un varón afectado con hemofilia tiene hijos con una mujer normal, entonces todas sus hijas serán **obligar a los transportistas** pero ninguno de sus hijos se verá afectada (Figura 6.12). Un hombre no puede transmitir un rasgo ligado al cromosoma X de su hijo, con la muy rara excepción de heterodisomía uniparental (pag. 77).

Para una hembra portadora de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que tienen los niños con un macho normal, cada hijo tiene una probabilidad de 1 en 2 (50%) de ser afectados y cada hija tiene una probabilidad de 1 en 2 (50%) de ser portador (Figura 6.13).

Algunos trastornos ligados al cromosoma X no son compatibles con la supervivencia hasta la edad reproductiva y no están, por lo tanto, transmitidos por los hombres afectados. distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad muscular grave más común (pag. 281). La primera señal se retrasa caminar seguida de una marcha de pato, dificultad para subir escaleras sin ayuda, y caídas frecuentes. Por aproximadamente 10 años de edad afectados los niños por lo general requieren una silla de ruedas. La debilidad muscular es progresiva y varones afectados se convierten en cama unida y con frecuencia mueren en sus 20 años de edad, aunque la supervivencia ha mejorado significativamente con esteroides y asistencia respiratoria (Figura 6.14). Debido a que los niños afectados rara vez sobreviven para reproducirse, la enfermedad es transmitida por las mujeres portadoras sanas (Figura 6.15), O puede surgir como una nueva mutación.

Expresión variable en hembras heterocigotas

En los seres humanos, se sabe que varios trastornos ligados al cromosoma X en la que las mujeres heterocigotas tienen un fenotipo de mosaico con una mezcla de características de los alelos normales y mutantes. En ocular ligada al cromosoma X

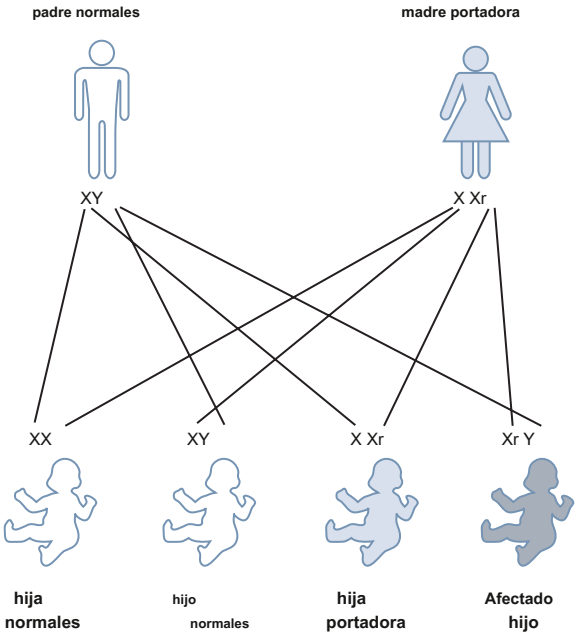


FIGURA 6.13 La segregación de los alelos en heren- cia recesiva ligada a X, relativos a la descendencia de una hembra portadora. *r* representa el alelo mutado.

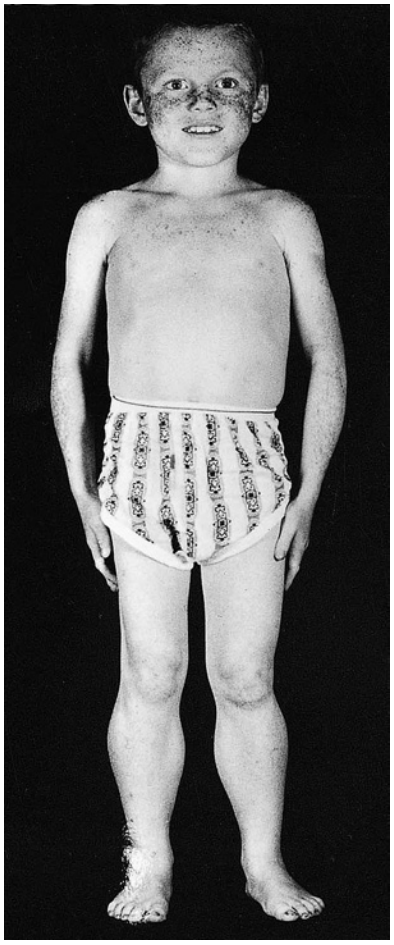


FIGURA 6.14 Niño con distrofia muscular de Duchenne; en cuenta las pantorrillas ampliada y atrofia de los músculos del muslo.

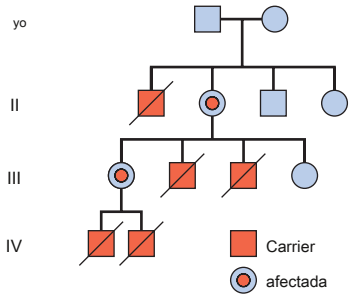


FIGURA 6.15 Árbol genealógico de la distrofia muscular de Duchenne con el trastorno que se transmite por las hembras y los machos portadores afectan, que no sobreviven para transmitir el trastorno.

albinismo, el iris y el fondo de ojo de varones afectados carecen de pigmento. Un examen cuidadoso de fondo de ojo en heterocigotos hembras para el albinismo ocular revela un patrón de mosaico de la pigmentación (véase Figura 11.1 , pag. 144). Esto se explica por el proceso aleatorio de X-inactivación (pag. 122); en el *pigmentada* áreas el gen normal está en el cromosoma X activo, y en *despigmentada* áreas el alelo mutante está en el cromosoma X activo.

Las mujeres afectadas con trastornos recesivos ligados al X

De vez en cuando una mujer puede manifestar características de un rasgo recesivo ligado al cromosoma X. Hay varias explicaciones para la forma en que esto puede suceder.

Homocigosis para los trastornos recesivos ligados al X. Un rasgo recesivo ligado al cromosoma X común es de color rojo-verde-ceguera la incapacidad para distinguir entre los colores rojo y verde. Aproximadamente 8% de los hombres son de color rojo-verde ciego y, aunque es raro, debido a la alta frecuencia de este alelo en la población de aproximadamente 1 en 150 mujeres son rojo-verde de color ciego en virtud de ambos padres que tienen el alelo en el X cromosoma. Por lo tanto, una hembra puede ser afectado con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X como resultado de homocigosis para un alelo ligado al X, a pesar de la rareza de la mayoría de las condiciones ligadas al cromosoma X significa que el fenómeno es poco común. Una mujer también podría ser homocigotos si su padre se vio afectada y su madre era normal, pero se produjo una nueva mutación en el cromosoma X transmitida a la hija; viceversa, podría ocurrir si su madre era portadora y su padre era normal,

Sesgada X-inactivación. El proceso de la X-inactivación (pag. 122) Por lo general ocurre al azar, siendo allí la misma probabilidad de cualquiera de los dos cromosomas X en una hembra heterocigotos se inactive en una célula cualquiera. Después de X-inactivación en la embriogénesis, por lo tanto, en aproximadamente la mitad de las células uno de los cromosomas X se activa, mientras que en la otra mitad es el otro cromosoma X que está activo. A veces este proceso no es aleatorio, lo que permite la posibilidad de que el cromosoma X activo en la mayoría de las células de un portador hembra heterocigótico es el que lleva el alelo mutante. Si esto sucede, una hembra portadora exhibirían algunos de los síntomas y signos de la enfermedad y ser una llamada **heterocigoto manifestación o portador.** Esto en ocasiones se produce en la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia

A, por ejemplo (pp. 281, 300). Además, hay informes de los trastornos ligados al cromosoma X en la que un número de portadoras que se manifiestan en racimo en la misma familia, en consonancia con la herencia coincidente de una anormalidad de X-inactivación (pag. 174).

Anomalías X-cromosómicas numéricas. Una hembra podría manifestar un trastorno recesivo ligado a X si se lleva una mutación recesiva ligada a X y tiene un cromosoma único X (es decir, síndrome de Turner, ver pag. 240). Las mujeres con síndrome de Turner y la hemofilia A o distrofia muscular de Duchenne, se han reportado.

Las translocaciones X-autosoma. Las hembras con una translocación que afecta a uno de los cromosomas X y un autosoma pueden ser afectados con un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Si el punto de interrupción de la translocación altera un gen en el cromosoma X, a continuación, una hembra puede verse afectada. Esto es porque el cromosoma X implicado en la translocación sobrevive preferentemente a fin de mantener la disomía funcional de los genes autosómicos (Figura 6.16). La observación de las mujeres afectadas con distrofia muscular de Duchenne, y que tienen translocaciones X-Autosome

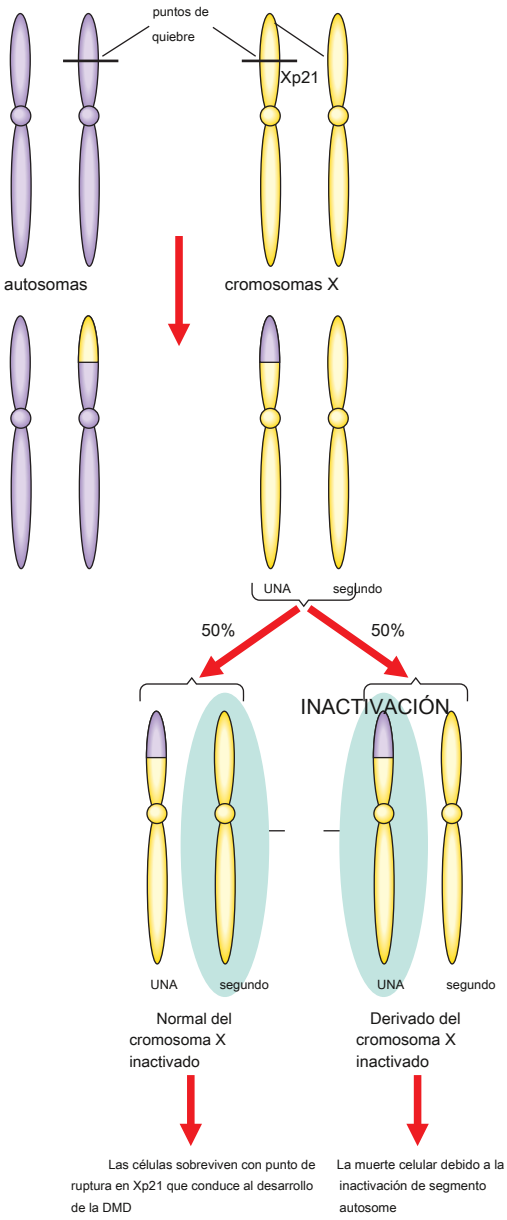


FIGURA 6.16 Generación de una translocación X-autosoma con punto de interrupción en una mujer y cómo esto se traduce en el desarrollo de la distrofia muscular de Duchenne.

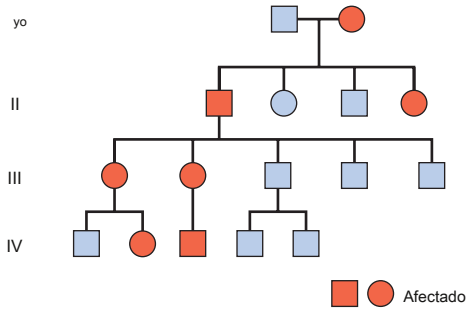


FIGURA 6.17 Árbol genealógico de un rasgo dominante ligado al cromosoma X.

la participación de la misma región del brazo corto del X, ayudó a mapear el gen de la distrofia muscular de Duchenne (pag. 283).

X-Linked herencia dominante

Aunque no es común, hay trastornos que se manifiestan en la hembra heterocigótico, así como en el macho que tiene el alelo mutante en su único cromosoma X. Esto se conoce como herencia dominante ligada al cromosoma X (Figura 6.17). Superficialmente, esto se asemeja a un rasgo autosómico dominante, porque tanto las hijas e hijos de una mujer afectada tienen una probabilidad de 1 en 2 (50%) de ser afectados. Sin embargo, en la herencia dominante ligada al cromosoma X un varón afectado transmite el rasgo a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos, lo que resulta en un exceso de mujeres afectadas y no hay transmisión directa de varón a varón del trastorno.

rasgos dominantes ligadas al cromosoma X incluyen hipofosfatemia ligada al cromosoma X, también conocido como el raquitismo resistente a la vitamina D. El raquitismo puede ser debido a una deficiencia en la dieta de vitamina D, pero en el raquitismo resistente a la vitamina D se produce el trastorno incluso cuando no hay un consumo adecuado de la vitamina D. En la forma dominante ligada al cromosoma X de la vitamina D raquitismo resistente, tanto en hombres y las hembras se ven afectados con talla baja debido a la corta, y con frecuencia se inclinó, huesos largos, aunque las hembras suelen tener cambios esqueléticos menos graves que los hombres. La forma ligada al cromosoma X de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (neuropatía hereditaria motora y sensorial, pag. 275) Es otro ejemplo.

Un patrón de mosaico de la participación puede ser demostrada en heterocigotos hembras para algunos trastornos dominantes ligadas al cromosoma X. Un ejemplo es el patrón de mosaico de la pigmentación anormal de la piel que sigue a líneas de desarrollo observados en mujeres heterocigotas para el ligado a X pigmenti dominante trastorno incontinentia (Figura 6.18). Este es también un ejemplo de un trastorno que es generalmente letal para embriones masculinos que heredan el alelo mutado. Otros incluyen el síndrome de Rett condiciones neurológicas y heterotopía nodular periventricular debido a mutaciones en *FLNA*.

Paradójico herencia ligada al cromosoma X

Recientemente se ha puesto de manifiesto que los pacientes que son hemizygous de mutaciones en el gen ligado al cromosoma X *PCDH19* demostrar la reversión completa de-varones que se supone lo que se no se ven afectados y las hembras están gravemente afectados con una forma de encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE de tipo 9). Esto es totalmente contrario a la intuición para nuestro entendimiento de la herencia ligada al cromosoma X y varias posibles explicaciones se han propuesto. Esto incluye la teoría de que el estado heterocigótico produce un efecto perjudicial debido a la 'interferencia metabólica' entre el producto de proteína del alelo mutado y la del alelo normal, mientras que el alelo mutado solo es benigno. Otra posibilidad es que X-inactivación se ve perturbado por el alelo mutante, dando



FIGURA 6.18 Modelo de mosaico de pigmentación de la piel en una hembra con el trastorno dominante ligada al cromosoma X, incontinencia pigmentaria. El paciente tiene una mutación en un gen en uno de sus cromo- somas X; las áreas pigmentadas indican tejido en el que el cromosoma X normal se ha inactivado. Este patrón de desarrollo sigue líneas de blaschko (ver capítulo 17 , pag. 239).

aumentando en las mujeres a 'disomía funcional' para los genes inactivados no. Esto es paralelo a la situación en el aprendizaje, las mujeres con discapacidad dismórficos con un anillo del cromosoma X, que no se activa porque no hay inactivación X-centro funcional.

Herencia ligada-Y

Y-ligado o **herencia holandric** implica que sólo los machos se ven afectados. Un varón afectado transmite rasgos Y-vinculada a todos sus hijos, pero a ninguno de sus hijas. En el pasado se ha sugerido que las condiciones que suenan extrañas tales como la piel puercoespín, orejas peludas y dedos de los pies palmeados son rasgos ligados-Y. Con la posible excepción de las orejas peludas, estas reclamaciones de herencia holandric pueden ser despedidos. La evidencia indica claramente, sin embargo, que el antígeno HY de histocompatibilidad (pag. 170) Y genes implicados en la espermatogénesis se realizan en el cromosoma Y y, por lo tanto, la herencia holandric manifiesto. Este último, si eliminado, conduce a la infertilidad de la azoospermia en los hombres. El reciente advenimiento de las técnicas de reproducción asistida, en particular la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), significa que, si un embarazo con un resultado conceptus macho después de la utilización de esta técnica, el niño será también necesariamente ser infértiles.

Sexo parcial cinemática

Parcial sexo vinculación se ha utilizado en el pasado para dar cuenta de ciertos trastornos que parecen exhibir herencia autosómica dominante en algunas familias y la herencia ligada al cromosoma X en otros. De hecho, esto es debido a los genes presentes en la punta de Xp que comparten homología con el cromosoma Y (que escapa a X-inactivación). Durante la meiosis, el emparejamiento se produce entre el regiones cromosómicas homólogas XP y Yp, los llamados **región pseudoautosómica (pag. 122 ; Figura 9.28). Como resultado de un** meiótica cruzado, un gen podría ser transferido de la X para el cromosoma Y, o viceversa, lo que permite la posibilidad de transmisión de varón a varón. Los últimos casos serían consistentes con herencia autosómica dominante. A displasia esquelética rara, Leri-Weil discondrosteosis, en el que los individuos afectados tienen baja estatura y una deformidad característica muñeca (deformidad de Madelung), muestra tanto herencia autosómica dominante y ligada al cromosoma **X, y es debido a deleciones de, o mutaciones en, el corto homeobox estatura (*SHOX)* gen, localizado en la región pseudoautosómica (pag. 122).**

Influencia del sexo

Algunos rasgos autosómicos se expresan con mayor frecuencia en un sexo que en otro, los **llamados la influencia del sexo. En los hombres, la gota y la calvicie presenil son ejemplos de** autosómicos dominantes rasgos sexuales de influencia, probablemente por el efecto de las hormonas masculinas. La gota es muy poco frecuente en las mujeres antes de la menopausia, pero más frecuentes después; la calvicie no se produce en los hombres que han sido **castrados. En la hemocromatosis (pag. 267), El trastorno autosómico recesivo más común en** la sociedad occidental, las hembras homocigotos son mucho menos propensos que los machos homocigóticos para el desarrollo de la sobrecarga de hierro y los síntomas asociados; la explicación dada por lo general es que las mujeres tienen una forma de pérdida natural de la sangre a través de la menstruación.

Limitación del sexo

limitación del sexo se refiere a la aparición de ciertas características sólo en los individuos de un sexo particular. Los ejemplos incluyen la virilización de las mujeres lactantes afectados con el trastorno autosómico recesivo endocrino, hiperplasia **suprarrenal congénita (pag. 261).**

Establecer el modo de herencia de un trastorno genético

En genética humana y clínicos, cuando se evalúa una condición genética probable, el genetista basa en gran medida en la información pedigrí, y las pruebas genéticas posteriormente molecular, para tratar de establecer el patrón de herencia. Esto no es necesariamente sencillo con una sola familia y puede ser ayudado en gran medida **mediante el estudio de varias familias con la misma condición o fenotipo (Recuadro 6.1).**

Autosómico dominante de herencia

Tres características específicas se buscan: (1) la condición afecta tanto a hombres y mujeres en proporciones iguales; (2) se transmite de una generación a la siguiente; (3) se observan todas las formas de transmisión entre los sexos (es decir, varón a varón, hembra a hembra, macho a hembra y hembra a macho). -Macho a macho transmisión excluye la posibilidad de que el gen de estar en el cromosoma X.

La herencia autosómica recesiva

Una vez más, tres características sugieren la posibilidad de herencia autosómica recesiva: (1) el trastorno afecta a hombres y mujeres en proporciones iguales; (2) por lo general sólo afecta a individuos de una generación en una sola sibship (es decir, hermanos y hermanas) y no se produce en las generaciones anteriores y posteriores; (3) consanguinidad en los padres proporciona más apoyo.

X recesiva ligada Inheritance

Tres características principales son necesarios para establecer una herencia recesiva ligada al cromosoma X: (1) el rasgo o trastorno deben afectar a los hombres

Recuadro 6.1 Características que apoyan la Un solo gen o los patrones de herencia mendeliana

Dominante autosómico

Los machos y las hembras afectadas en proporciones iguales los individuos afectados en varias generaciones

La transmisión por individuos de ambos sexos (es decir, varón a varón, hembra a hembra, macho a hembra y hembra a macho)

autosómicos recesivos

Los machos y las hembras afectadas en proporciones iguales los individuos afectados por lo general en sólo un único padres de generación pueden estar relacionadas (es decir, consanguíneos)

X recesiva ligada

por lo general sólo los hombres afectados

Transmitida a través de las mujeres no afectadas

Los varones no pueden transmitir el trastorno a sus hijos (es decir, no hay transmisión de varón a varón)

Ligada al cromosoma X dominante

Machos y hembras afectadas, pero a menudo un exceso de hembras Las hembras menos afectados que los machos

Los varones afectados pueden transmitir la enfermedad a sus hijas, pero no a los hijos

Herencia ligada-Y

Los varones afectados solamente

Los varones afectados deben transmitir a sus hijos

casi exclusivamente; (2) el trastorno se transmite a través de las mujeres portadoras no afectadas a sus hijos, y afectó a los varones, si sobreviven a reproducir, puede haber afectado a los nietos a través de sus hijas que son portadores obligados; (3) no se observa macho a macho transmisión.

X-Linked herencia dominante

Una vez más, tres características principales: (1) los machos y las hembras se ven afectados, pero hay mujeres más afectadas que los hombres; (2) las hembras son generalmente menos gravemente afectados que los machos; (3) aunque las mujeres afectadas pueden transmitir el trastorno a varón y descendencia femenina, varones afectados transmiten el trastorno sólo a sus hijas (excepto en el sexo-ligamiento parcial; ver pag. 74), Todos los cuales se verán afectados. En el caso de trastornos dominantes ligadas al cromosoma X que son casi invariablemente letal en embriones masculinos (por ejemplo, incontinencia pigmentaria; ver pp. 73-74), Solamente las hembras se verán afectados y las familias pueden mostrar un exceso de hembras sobre los machos, así como un número de abortos involuntarios de género masculino.

Herencia ligada-Y

Aquí, dos características ayudan a establecer la herencia ligada-Y: (1) que afecta sólo para hombres; (2) varones afectados deben transmitir el trastorno sólo a sus hijos.

Múltiples alelos y los rasgos complejos

Hasta ahora, hemos tenido en cuenta los rasgos que implican sólo dos alelos de lo normal, y el mutante o variante. Sin embargo, algunos rasgos y enfermedades no son ni monogénica ni poligénica. Algunos genes tienen más de dos formas alélicas (es decir, múltiples alelos). Múltiples alelos son el resultado de un gen normal de haber mutado para producir diversos alelos diferentes, algunos de los cuales pueden ser dominantes y otros recesivos para el alelo normal. En el sistema de grupos sanguíneos ABO (pag. 174) Hay por lo menos cuatro alelos (A_1, UNA_2, B, y O). Un individuo puede poseer cualquiera de dos de estos alelos, que puede ser el mismo o diferente (AO, A_2 B, OO, y pronto). Los alelos se realizan en los cromosomas homólogos y por lo tanto una persona transmite un solo alelo para un rasgo determinado a cualquier descendiente en particular. Por ejemplo, una persona con el genotipo AB transmitirá sea el alelo A o el alelo B a la descendencia, pero nunca ambos (Tabla 6.1). Esto se refiere únicamente a los genes autosómicos, no los que en el cromosoma X, donde los machos tienen un solo alelo para transmitir.

técnicas de exploración en todo el genoma modernas, exoma y secuenciación del genoma completo, están haciendo posible para investigar la llamada **rasgos complejos** -condiciones que son por lo general mucho más común que los trastornos mendelianos y probable que sea debido a la interacción de más de un gen. Los efectos pueden ser aditivos, uno puede ser limitante de la velocidad sobre la acción de otro, o uno puede mejorar o multiplicar el efecto de otro (ver Capítulo 10). La posibilidad de un pequeño número de loci de genes estar implicado en algunos trastornos ha dado lugar al concepto de **oligogénico** herencia, ejemplos de los cuales incluyen los siguientes.

La herencia digénica

Esto se refiere a la situación en la que un trastorno se ha demostrado que se debe a los efectos aditivos de mutaciones heterocigotos en dos *diferente* loci de genes. Esto se ve en ciertos ratones transgénicos. Los ratones que son homocigotos para *RV (* rib-vértebras) o *Dll1 (Delta-like-1)* manifestar fenotipos anormales, mientras que sus respectivos heterocigotos son normales. Sin embargo, los ratones que son

heterocigotos dobles para *rv* y *Dll1* mostrar defectos vertebrales. En los seres humanos, una forma de retinitis pigmentosa, un trastorno de la deficiencia visual progresiva, es causada por doble heterocigosidad para mutaciones en dos genes no ligados, *ROM 1* y *PRPH2* (*Periferina),* que ambos codifican proteínas presentes en los fotorreceptores. Los individuos con una sola de estas mutaciones no se ven afectados. En el campo de las arritmias y miocardiopatías cardíacos heredados (pag. 290), Que está cada vez más claro que la herencia digénica puede ser esencial para causar el fenotipo, lo que complica el consejo genético. sordera hereditaria, síndrome BardetBiedl, y el síndrome de Joubert son ejemplos adicionales de una lista creciente de condiciones a veces que demuestra la herencia digénico.

Otros patrones de herencia mendeliana que no son clásicamente también se reconocen y explican algunos fenómenos inusuales.

Anticipación

En algunos rasgos o trastornos autosómicos dominantes, como la distrofia miotónica, la aparición de la enfermedad se produce en una anterior

Tabla 6.1 Los genotipos posibles, fenotipos, y gametos formados a partir de los cuatro alelos A_1, UNA_2, B, y O en el ABO Locus

Genotipo	fenotipo	gametos
UNA_1 UNA_1	UNA_1	UNA_1
UNA_2 UNA_2	UNA_2	UNA_2
cama y desayuno	segundo	segundo
OO	O	O
UNA_1 UNA_2	UNA_1	UNA_1 o A_2
UNA_1 segundo	UNA_1 segundo	UNA_1 o B
UNA_1 O	UNA_1	UNA_1 o o
UNA_2 segundo	UNA_2 segundo	UNA_2 o B
UNA_2 O	UNA_2	UNA_2 o o
BO	segundo	B o O

la edad en la descendencia que en los padres, o de la enfermedad se produce al aumentar la gravedad en las generaciones posteriores. Se llama **anticipación.** Antes de la era moderna muchos creyeron Esta observación fue debido al sesgo de determinación, es decir, se recogieron la forma en familias. Se argumentó que las personas en quienes la enfermedad comienza antes, o es más grave, son más propensos a ser determinado, y sólo aquellos individuos que se ven afectados menos gravemente tienden a tener hijos. Además, se pensaba que, debido a que el observador se encuentra en la misma generación que los probandos afectados presentan, muchas personas que en la actualidad están voluntad no afectado, por necesidad, a desarrollar la enfermedad más adelante en la vida.

Sin embargo, la anticipación ha demostrado tener una base biológica real, que ocurre como resultado de la expansión de secuencias de repetición de triplete inestable (pag. 18). Una expansión de la repetición de triplete CTG en la 3 ' final no traducida del gen de la distrofia miotónica, que se producen predominantemente en materno meiosis, parece ser la explicación de la forma neonatal grave de distrofia miotónica que por lo general sólo se produce cuando el gen se transmite por la madre (Figura 6.19). síndrome X frágil (repeticiones CGG) (pag. 241) Se comporta de una manera similar, con gran inestabilidad en la expansión que se produce durante materno mitosis. Una expansión-in similar este caso repeticiones CAG en el 5 ' final del gen de la enfermedad de Huntington (Figura 6.20) en paternal representa la meiosis para el aumento del riesgo de la enfermedad de Huntington de aparición temprana, de vez en cuando en la infancia o en la adolescencia, cuando el gen se transmite por el padre. El grupo ataxia espinocerebelar hereditaria de condiciones (pag. 274) Es otro ejemplo.

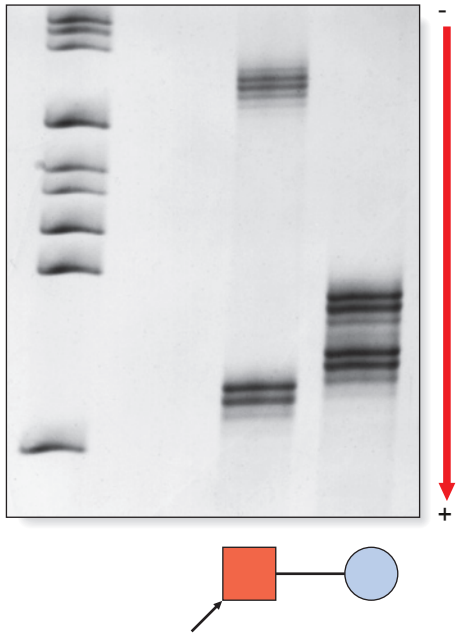


FIGURA 6.20 La tinción con plata de un gel desnaturalizante al 5% de los productos de reacción en cadena de polimerasa del triplete CAG en la secuencia de codificación de la *Huntingtina (HTT)* gen de un varón afectado y su esposa, que muestra su tener dos repeticiones de tamaño similar en el rango normal (20 y 24 copias) y le tener una repetición de tamaño normal triplete (18 copias) y una repetición de triplete expandido (44 copias). Las bandas en el carril de la izquierda son marcadores estándar para permitir el tamaño de la repetición CAG. (*Cortesía Alan Dodge, Laboratorio Regional de ADN, el Hospital St. Mary, Manchester, Reino Unido).*

mosaicismo

Un individuo, o un tejido particular del cuerpo, pueden constar de más de un tipo de célula o línea, a través de que ocurre un error durante la mitosis en cualquier etapa después de la concepción. Esto se conoce como **mosaicismo (pag. 40).** El mosaicismo de cualquiera de los tejidos somáticos o células germinales puede dar cuenta de algunos casos de patrones inusuales de características de herencia o fenotípicos en un individuo afectado.



FIGURA 6.19 Bebé recién nacido con hipotonía severa que requiere ventilación, como resultado de haber heredado la distrofia miotónica de su madre.

El mosaicismo somático

La posibilidad de mosaicismo somático se sugiere por las características de un trastorno de un solo gen que es menos severa en un individuo que es usual, o por estar confinado a una parte particular del cuerpo en una distribución segmentaria; por ejemplo, como ocurre ocasionalmente en la neurofibromatosis de tipo I (pag. 278). El tiempo del evento mutación en el desarrollo temprano puede determinar si se transmite a la siguiente generación con expresión- completo esto dependerá de la mutación que está presente en la totalidad o parte del tejido gonadal, y las células por lo tanto de la línea germinal.

El mosaicismo gonadal

Ha habido muchos informes de familias con trastornos autosómicos dominantes, como la acondroplasia y la osteogénesis imperfecta, y trastornos recesivos ligados al cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia, en la que los padres son fenotípicamente normal, y los resultados de las pruebas genéticas también es normal , pero en el que más de uno de sus hijos se ha visto afectada. La explicación más favorecida para estas observaciones es gonadal, o de la línea germinal, mosaicismo en uno de los padres, es decir, la mutación está presente en una proporción de las células gonadales o de la línea germinal. Un elegante ejemplo de esto fue proporcionada por la demostración de una mutación en el gen del colágeno responsable de la osteogénesis imperfecta en una proporción de espermatozoides individuales de un padre normal, clínicamente que tenía dos niños afectados con diferentes socios.

uniparental Disomía

Un individuo hereda normalmente uno de un par de cromosomas homólogos de cada padre. Ocasionalmente, sin embargo, los individuos heredan ambos homólogos de un par de cromosomas de un solo progenitor, los llamados **disomía uniparental (UPD).** Si una persona hereda dos copias del mismo homólogo de uno de los padres, a través de un error en la meiosis II (pag. 32), se llama

isodisomy uniparental (Figura 6.21 **). Sin embargo, si el individuo hereda los dos** homólogos diferentes de uno de los padres a través de un error en la meiosis I (pag. 30 **), Se denomina heterodisomía uniparental. En cualquier caso, se presume que** el concebido originalmente iba a ser trisomic, la pérdida temprana de un cromosoma que lleva al estado 'normal' disómico. Un tercio de estas pérdidas cromosómicas, si se producen con la misma frecuencia, resultaría en UPD. Alternativamente, se postula que UPD podría surgir como resultado de un gameto de un padre que no contiene un homólogo de cromosoma particular (es decir, un **gameto que es nullisomic),** siendo 'rescatado' por la fertilización con un gameto que, a través de un segundo error oportunidad separada en la meiosis, es disomic.

UPD ha demostrado ser la causa de un padre con hemofilia tener un hijo afectado, y de un niño con fibrosis quística haber nacido de una pareja en la que sólo la madre era portadora (con la paternidad probada). UPD para el cromosoma 15 da lugar a ya sea el síndrome de Prader-Willi (UPD materna) o síndrome de Angelman (paternal UPD), y UPD paterno para el cromosoma 11 es una de las causas de la condición sobrecrecimiento conocido como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (véase la siguiente sección).

Huella genética

La impronta genómica es una epigenética fenómeno, que se refiere el Capítulo 9 **(** pag. 121 **). La epigenética y la impronta genómica desmienten la cita de** Thomas Morgan al comienzo de este capítulo! Aunque se pensó originalmente que los genes en los cromosomas homólogos se expresaron por igual, ahora se reconoce que las diferentes características clínicas pueden dar lugar, en función de si un gen es heredado del padre o de la madre. Esta 'matriz de **origen' efecto se conoce como huella genética, y metilación de ADN es el principal mecanismo por el que se modifica la expresión. La metilación es el imprimir**

aplicada a ciertas secuencias de ADN en su paso a través de la gametogénesis, aunque sólo una pequeña proporción del genoma humano es, de hecho, sujetos a este proceso. La expresión alelo diferencial (es decir, materna o paterna) puede ocurrir en todas las células somáticas, o en tejidos o etapas de desarrollo específicas. Hasta ahora, se conocen al menos 80 genes humanos para ser impreso y las regiones implicadas se conocen como regiones diferencialmente metiladas (DMR). Estos DMR incluyen el control de la impronta regiones (ICR) que la expresión génica de control a través de dominios de impresión.

Evidencia de la impronta genómica se ha observado en dos pares de síndromes dismórficos bien conocidos: síndromes de Russell-Silver Angelman (cromosoma 15q) de Prader-Willi y, y BeckwithWiedemann y (cromosoma 11p).

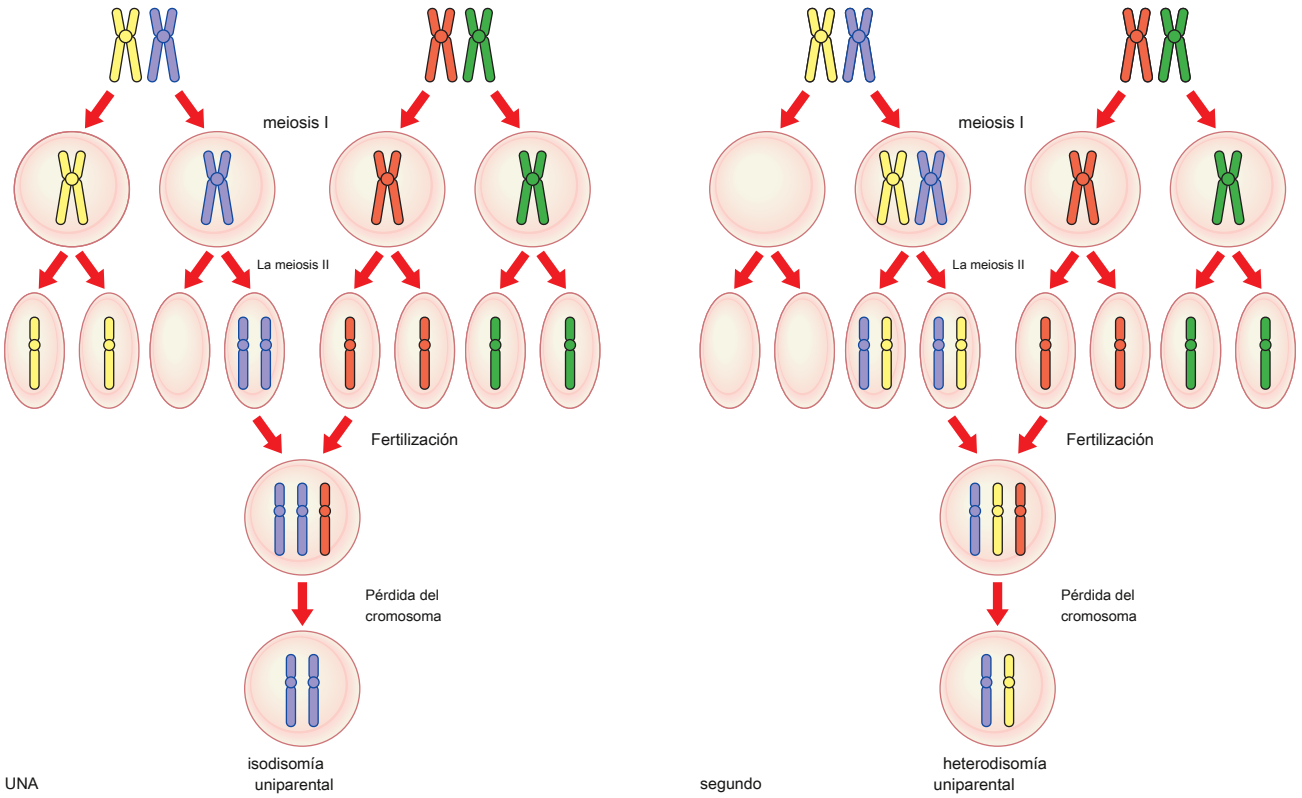


FIGURA 6.21 **Mecanismo de origen de disomía uniparental. UNA, isodisomía uniparental que ocurre a través de un gameto disómico derivada de la no disyunción en la meiosis II fertilizar un gameto monosómicas con la pérdida del cromosoma del padre aportando el único homólogo. SEGUNDO,** heterodisomía uniparental que ocurre a través de un gameto disómico derivada de la no disyunción en la meiosis I fertilizar un gameto monosómicas con la pérdida del cromosoma del padre aportando el único homólogo.



FIGURA 6.22 niña con el síndrome de Prader-Willi.

Los mecanismos que dan lugar a estas condiciones, aunque compleja, revelan mucho acerca de la impronta y, por tanto, se considerarán ahora en un pequeño detalle.

Síndrome de Prader-Willi

síndrome de Prader-Willi (PWS) (pag. 244) Se produce en aproximadamente 1 de cada 20.000 nacimientos y se caracteriza por estatura baja, la obesidad, hipogonadismo, y dificultad de aprendizaje (Figura 6.22). Del cincuenta al sesenta por ciento de los individuos con SPW puede ser demostrado tener un aproximado deleción 2 Mb intersticial de la región proximal del cromosoma 15q11-q13, visible por medio de citogenética convencional, y en un 15% una deleción submicroscópica puede demostrarse por fluorescente en hibridación -situ (ver pag. 27) O medios moleculares. el análisis del ADN ha revelado que el cromosoma suprimido es casi siempre el *paternalmente*

homólogo derivada. La mayor parte del 25% al 30% restante de los individuos con PWS, sin una deleción cromosómica, se ha demostrado que tienen disomía uniparental materna. Funcionalmente, esta es equivalente a una deleción en el cromosoma de origen paterno 15.

Ahora se sabe que sólo el alelo heredado del padre de esta región crítica de 15q11-q13 se expresa. La organización molecular de la región se muestra en la Figura 6.23 . PWS es un trastorno de múltiples genes y en la situación normal el pequeño polipéptido de ribonucleoproteína nuclear N (*SNRPN)* y genes adyacentes (*MKRN3,* etc.) se expresan paternalmente. La expresión es bajo el control de un ICR específico. Análisis de ADN de los pacientes con SPW y diversas deleciones submicroscópicas activar el ICR estar asignada a un segmento de aproximadamente 4 kb, que abarca el primer exón y el promotor de *SNRPN* y marco de lectura corriente arriba (*SNURF).* Los 3 ' Se requiere final de la ICR para la expresión de los genes expresados por vía paterna y también el origen de la larga *SNURF / SNRPN* transcripción. Los genes expresados por vía materna no están metilados diferencialmente pero son silenciados en el alelo paterno, probablemente por una ARN antisentido generado a partir de *SNURF / SNRPN.* En las células normales, el 5 ' final de la ICR, necesaria para la expresión materna e implicado en el síndrome de Angelman (ver más adelante), es metilado en el alelo materno.

Síndrome de Angelman

síndrome de Angelman (AS) (pag. 244) Se presenta en aproximadamente 1 de cada 15.000 nacimientos y se caracteriza por la epilepsia, graves dificultades de aprendizaje, una marcha inestable o atáxica, y afectan a un feliz (Figura 6.24). Aproximadamente el 70% de los individuos con AS se ha demostrado que tienen una deleción intersticial de la misma 15q11q13 región que está implicada en PWS, pero en este caso en el

maternalmente homólogo derivada. En un 5% de los individuos con AS, el síndrome se puede demostrar que han surgido a través de la disomía uniparental paterna. A diferencia de PWS, las características de AS surgen por la pérdida de un solo gen, *UBE3A.* Hasta en el 10% de los individuos con síndrome de Asperger, se han identificado mutaciones en *UBE3A,*

un gen de ubiquitina ligasa, que parece ser expresa preferentemente o exclusivamente a partir del cromosoma madre derivados 15 en el cerebro. Cómo las mutaciones en *UBE3A* conducir a las características que se observan en personas con AS no está claro, pero podría implicar la destrucción ubiquitinmediated de las proteínas en el sistema nervioso central en desarrollo, en particular cuando *UBE3A* se expresa más fuertemente, es decir, las células del hipocampo y de Purkinje del cerebelo. *UBE3A* está bajo el control de la AS ICR (ver Figura

6.23), Que fue mapeado ligeramente aguas arriba de *SNURF / SNRPN*

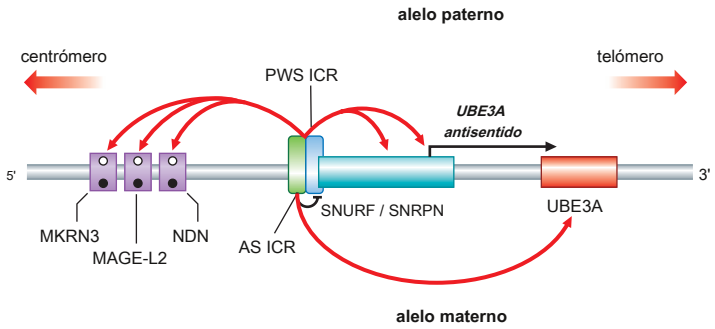


FIGURA 6.23 organización Molecular (simplificado) en 15q11-q13: síndrome de Prader-Willi (PWS) y el síndrome de Angelman (AS). La región de control de impresión (ICR) para este locus tiene dos componentes. Los más teloméricas actúa como el PWS ICR y contiene el promotor de *SNURF / SNRPN. SNURF / SNRPN* produce varios transcritos largos y complejos, uno de los cuales se cree que es un inhibidor de ARN antisentido de *UBE3A.* El ICR más centromérica actúa como el AS ICR en *UBE3A,* que es el único gen cuya expresión materna se pierde en AS. El AS ICR también inhibe la PWS ICR en el alelo materno. El SPW ICR también actúa sobre los genes aguas arriba *MKRN3, MAGE-L2,* y *NDN,* que son no metilados (°) en el alelo paterno pero metilado (•) en el alelo materno.



FIGURA 6.24 **UNA & SEGUNDO,** Dos chicas jóvenes con síndrome de Angelman. **DO,** El macho adulto con síndrome de Angelman.

a través del análisis de los pacientes con EA que tenían varios microdeleciones diferentes.

Aproximadamente el 2% de los individuos con SPW, y aproximadamente el 5% de las personas con AS, tienen anormalidades de la propia ICR; estos pacientes tienden a mostrar los fenotipos más leves. Los pacientes de este último grupo, a diferencia de los otros tres, tienen un riesgo de recurrencia. En el caso de AS, si la madre es portadora de la misma mutación como el niño, el riesgo de recurrencia es del 50%, pero incluso si se pone a prueba negativa para la mutación, existe un riesgo de recurrencia apreciable de mosaicismo gonadal.

familias raras se han reportado en la que una translocación de la porción proximal del brazo largo del cromosoma 15 se segregantes. Dependiendo de si la translocación es transmitido por el padre o la madre, hijos afectados dentro de la familia han tenido ya sea PWS o AS. En aproximadamente el 10% de AS casos el defecto molecular es desconocida, pero bien puede ser que algunos de estos presuntos casos tienen un diagnóstico diferente, aunque fenotípicamente similares,.

En la mayoría de los laboratorios de una simple prueba de ADN se utiliza para diagnosticar tanto PWS y AS, explotando las características de metilación del ADN diferencial en el locus 15q11-q13 (Figura 6.25).

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) es una condición clínicamente heterogéneos cuya característica subyacente principal es el crecimiento excesivo. Descrita por primera vez en 1963 y 1964, las principales características son macrosomía (prenatal y / o crecimiento excesivo postnatal), macroglosia (lengua grande), defecto de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diástasis de rectos), e hipoglucemia neonatal (Figura 6.26). Hemihiperplasia puede estar presente, así como visceromegalia, anomalías renales, anomalías del oído (pliegues lóbulo de la oreja anterior, posterior pits helicoidal) y el paladar hendido, y puede haber tumores embrionarios (en particular de tumores de Wilms).

BWS es conocido por los múltiples diferentes (y complejos) molecular mecanismos que subyacen a ella. La impronta genómica, mosaicismo somático, y múltiples genes están involucrados, todo dentro de una región de 1 Mb en el cromosoma 11p15 (Figura 6.27). Dentro de esta región se encuentran dos dominios de impresión regulados de forma independiente. El más telomérico (región diferencialmente metilado 1 [DMR1] bajo el control de ICR1) contiene expresa paternalmente *IGF2*

(Factor de crecimiento tipo insulina 2) y expresado maternalmente *H19*. los

más centromérica dominio impreso (DMR2, bajo el control de ICR2) contiene el expresado maternalmente *KCNQ1 (* previamente conocido como *KvLQT1)* y *CDKN1C* genes, y el transcrito antisentido expresado paternalmente *Kcnq1ot1,* el promotor para la que se encuentra dentro de la *KCNQ1* gene.

La interrupción de la regulación normal de metilación puede dar lugar a la dosis de la expresión génica alterada y, en consecuencia, las características de BWS. En DMR1, ganancia de metilación en el alelo materno conduce a la pérdida de *H19* expresión y bialélicas *IGF2*
la expresión (es decir, efectivamente dos copias de la epigenotype paternal). Esto se produce en hasta el 7% de los casos BWS y es generalmente

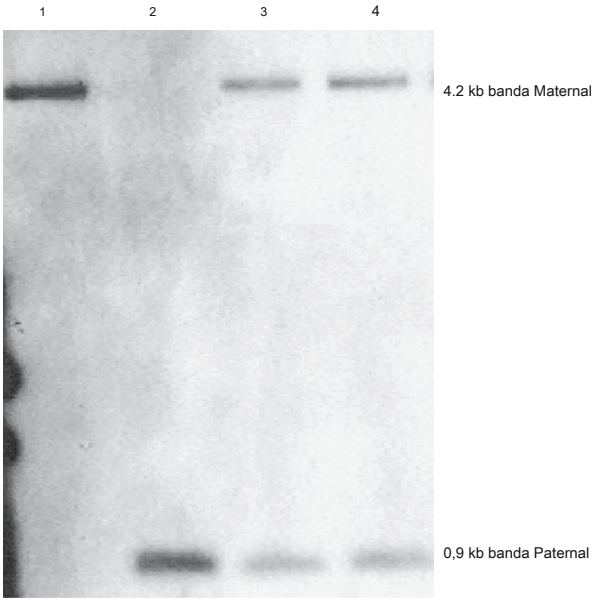


FIGURA 6.25 Southern blot para detectar metilaciones de *SNRPN.*
ADN digerido con *XbaI* y *Yo no* se sondeó con KB17, que se hibrida a una isla CpG dentro del exón de una *SNRPN.* Paciente 1 tiene el síndrome de Prader-Willi, paciente 2 tiene el síndrome de Angelman, y los pacientes 3 y 4 no se ven afectadas. (*Cortesía A. Gardner, Departamento de Genética Molecular, Hospital Southmead, de Bristol).*



FIGURA 6.26 La niña con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Tenga en cuenta la lengua grande y la hernia umbilical.

esporádico. En DMR2, **pérdida de metilación** da como resultado dos copias de la epigenotipo paterna y una reducción en la expresión de *CDKN1C;* este mecanismo está implicado en 50% a 60% de los casos esporádicos BWS. *CDKN1C* puede ser un gen inhibidor del crecimiento y las mutaciones se han encontrado en 5% a 10% de los casos de BWS. Aproximadamente el 15% de los casos BWS son familiares, y *CDKN1C* Las mutaciones se encuentran en aproximadamente la mitad de ellos. Además de los errores de impronta en DMR1 y DMR2, otros mecanismos pueden ser responsables de BWS: (1) derivados del padre duplicaciones de cromosoma 11p15.5 (estos casos fueron los primeros en identificar el locus BWS); (2) la disomía uniparental paterna para el cromosoma 11-invariablemente presente en mosaico forma a menudo asociada con la hipoglucemia neonatal y hemihipertrofia, y se asocia con el riesgo más alto (aproximadamente 25%) de los tumores embrionarios, en particular tumor de Wilms; y (3) de herencia materna translocaciones equilibradas que implican reordenamientos de 11p15.

El síndrome de Russell-Silver

Esta condición conocida tiene características 'opuestos' a BWS en virtud de marcado prenatal y retraso del crecimiento postnatal. La circunferencia de la cabeza es relativamente normal, la cara más bien pequeño y triangular, dando lugar a una apariencia 'pseudohydrocephalic' (Figura 6.28), Y puede haber asimetría cuerpo. Aproximadamente el 10% de los casos parece ser debido a la disomía uniparental materna, lo que indica que este cromosoma está sujeto a la impresión. En contraste con derivado paternalmente duplicaciones de 11p15, que dan lugar al crecimiento excesivo y BWS, maternalmente duplicaciones derivadas de esta región se asocian con retraso del crecimiento. Recientemente se ha demostrado que aproximadamente un tercio del síndrome de Russell-Silver (RSS) de los casos se deben a alteraciones de la impronta en el locus 11p15.5. Mientras *hiper* metilación de DMR1 conduce a upregulated *IGF2* y el crecimiento excesivo, *hipo* metilación de *H19* conduce a downregulated *IGF-2,* la consecuencia molecular y bioquímica opuesto, y estos pacientes tienen características de RSS. Curiosamente, a diferencia de BWS, no hay casos de RSS con metilación alterada de la región más centromérica DMR2.

La herencia mitocondrial

Cada célula contiene miles de copias de ADN mitocondrial con más que son encontrados en las células que tienen requisitos de alta energía, tales como el cerebro y el músculo. Las mitocondrias, y por lo tanto su ADN, se heredan casi exclusivamente de la madre a través del ovocito (pag. 32). ADN mitocondrial tiene una mayor tasa de mutación espontánea que el ADN nuclear, y la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial se ha propuesto como responsable de algunos de los efectos somáticos observados con el envejecimiento.

En humanos, **citoplasmática** o **mitocondrial** **herencia** explica el patrón de herencia observado en algunas enfermedades raras que afectan tanto a hombres como en mujeres, pero sólo se transmiten a través de las mujeres, los llamados herencia materna o matrilineal (Figura 6.29).

Un número de enfermedades raras con combinaciones inusuales de características neurológicas y miopáticos, que se producen a veces en asociación con otras condiciones tales como cardiomiopatía y conducción defectos, diabetes o sordera, se han caracterizado como debido a mutaciones en los genes mitocondriales (pag. 269). Debido a que las mitocondrias son cruciales para el metabolismo celular

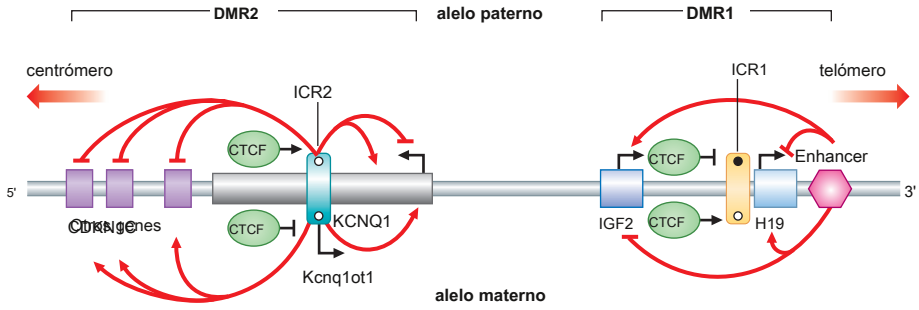


FIGURA 6.27 organización Molecular (simplificado) en 11p15.5: Beckwith-Wiedemann y síndromes Russell-plata. La región contiene dos dominios de impresión (DMR1 y DMR2) que son regulados de forma independiente. Los ICR están metiladas diferencialmente (• metilado; ○ metilado). factor de CCCTC vinculante (CTCF) se une a los alelos metilados de ambos ICR. En DMR1, regulación coordinada conduce a la expresión de *IGF2* sólo en el alelo paterno y *H19* expresión sólo en el alelo materno. En DMR2, Regla- mento coordinada lleva a *materno* expresión de KCNQ1 y CDKN1C (además de otros genes), y *paternal* expresión de *Kcnq1ot1 (* un ARN no codificante con antisentido transcripción a *KCNQ1).* flechas negras muestran la dirección en ángulo de las transcripciones.



FIGURA 6.28 Niña con síndrome de Russell-Silver. Nota bossed la frente, cara triangular, y la apariencia 'pseudohydrocephalic'.

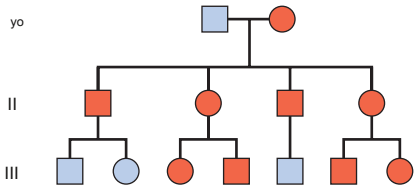


FIGURA 6.29 Árbol genealógico consistente con la herencia mitocondrial.

a través de la fosforilación oxidativa, no es sorprendente que los órganos más susceptibles a las mutaciones mitocondriales son el sistema nervioso central, el músculo esquelético y el corazón.

En la mayoría de personas, el ADN mitocondrial de diferentes mitocondrias es idéntica, o muestra lo que se denomina **homoplasmia.** Si se produce una mutación en el ADN mitocondrial de una individual, inicialmente habrá dos poblaciones de DNA mitocondrial, los llamados **heteroplasmia.** La proporción de las mitocondrias con una mutación en su ADN varía entre las células y tejidos, y esto, junto con la heterogeneidad mutacional, explica el rango de gravedad fenotípica observada en las personas afectadas con trastornos mitocondriales (Figura 6.30). Mientras herencia matrilineal se aplica a trastornos que son directamente debido a mutaciones en el ADN mitocondrial, también es importante apreciar que mitocondrial **proteínas** son codificados principalmente por genes nucleares. Las mutaciones en estos genes pueden tener un efecto devastador en las funciones de la cadena respiratoria en las mitocondrias. Los ejemplos incluyen genes que codifican proteínas dentro de la citocromo *c (* sistema COX), por ejemplo *SURF1,* que siguen herencia autosómica recesiva, y la *G4.5 (TAZ)* gen que es ligada al cromosoma X y causa el síndrome de Barth (fibroelastosis endocárdica) en varones. miopatía mitocondrial siguiente herencia autosómica dominante, en el que se pueden detectar deleciones múltiples del ADN mitocondrial, puede ser causada por mutaciones en *POLG* genes. Discusión adicional de los trastornos mitocondriales se puede encontrar en capítulo 18 (pag. 269).

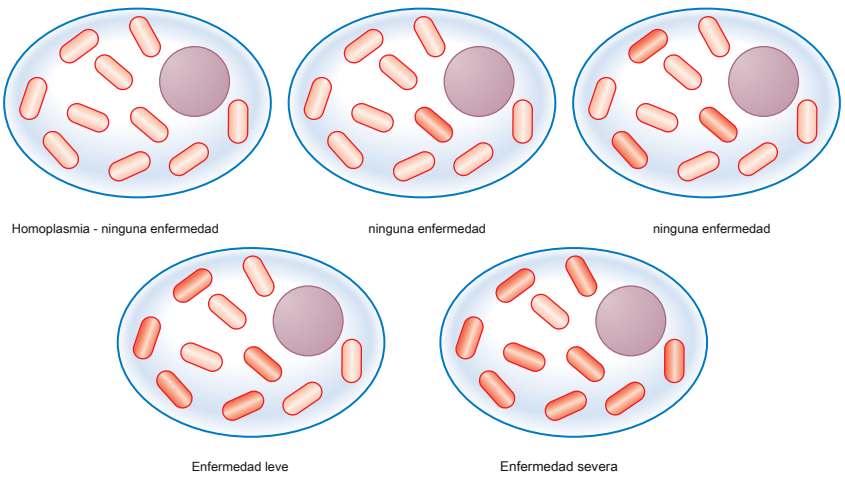


FIGURA 6.30 efectos progresivos de heteroplasmia sobre la gravedad clínica de la enfermedad de mutaciones en el genoma mitocondrial. proporciones bajas de mitocondrias mutantes se toleran bien, pero como la proporción aumenta diferentes umbrales para celular, y por lo tanto, el tejido, la disfunción no se cumplen (círculo de color de malva representa el núcleo de la célula).

OTRAS LECTURAS

Bateson, W., Saunders, ER, 1902. Los estudios experimentales en la fisiología de la herencia, pp 132-134. Real Sociedad depende del Comité de Evolución de 1902.

Las primeras observaciones sobre la herencia mendeliana.

Bennet, RL, Steinhaus, KA, Uhrich, SB, et al., 1995. Recomen- ciones para estandarizada nomenclatura pedigrí humana. A.m. J. Hum. Gineta. 56, 745-752.

Goriely, A., McVean, GAT, Rojmyr, M., et al., 2003. La evidencia de ventaja selectiva de las especies patógenas *FGFR2* mutaciones en la línea germinal masculina. Ciencia 301, 643-646.

Hall, JG, 1988. mosaicismo somático: observaciones relacionadas con la genética clínica. A.m. J. Hum. Gineta. 43, 355-363.

Buena revisión de los resultados derivados de mosaicismo somático en genética clínica.

Hall, JG, 1990. Genomic imprinting: revisión y relevancia para las enfermedades humanas. A.m. J. Hum. Gineta. 46, 857-873.

Extensa revisión de ejemplos de la impronta en enfermedades hereditarias en los seres humanos.

Heinig, RM, 2000. El monje en el jardín: el genio de objetos perdidos de Gregor Mendel. Houghton Mifflin, Londres.

La vida y obra de Gregor Mendel como la historia del nacimiento de la genética.

Kingston, HM, 1994. Un ABC de la genética clínica, segunda ed. British Medical Association, Londres.

Un simple imprimación resumen de los principios básicos de la genética clínica.

Reik, W., Surami, A. (Eds.), 1997. Genomic imprinting (fronteras en biología molecular). IRL Press, Londres.

Discusión detallada de ejemplos y de los mecanismos de la impronta genómica.

Schäffer, AA, 2013. digénica herencia en genética médica. J. Med. Gineta. 50, 641-652.

ELEMENTOS

1 Los estudios familiares suelen ser necesarias para determinar el modo de de la herencia de un rasgo o trastorno y para brindar asesoramiento genético apropiado. Existe una convención abreviatura estándar para la documentación de pedigrí de la historia familiar.

2 Mendeliana, o de un solo gen, trastornos se pueden heredar en cinco maneras: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X dominante, recesivo ligado al X y, rara vez, la herencia Y-ligado.

3 alelos dominantes autosómicos se manifiestan en el heterocigóticos Estado y suelen transmitirse de una generación a la siguiente, sino también surgir como una nueva mutación. Por lo general, afectan tanto a hombres y mujeres por igual. Cada descendiente de un padre con un gen autosómico dominante tiene una probabilidad de 1 en 2 de heredarla del padre afectado. alelos dominantes autosómicas pueden exhibir penetrancia reducida, expresividad variable, y la limitación sexo.

4 Los trastornos autosómicos recesivos se manifiestan sólo en el homocigotos estado y normalmente sólo afecta a las personas en una generación, por lo general en una hermandad en una familia. Que afectan tanto a hombres y mujeres por igual. Hijos de padres que son heterocigóticos para el mismo autosómica recesiva alelo tiene una probabilidad de 1 en 4 de ser homocigoto para ese alelo. La forma autosómica recesiva menos común alelo, mayor es la probabilidad de que los padres de un homocigoto son consanguíneos.

5 alelos recesivos ligados al X son normalmente manifiesta sólo en varones. Las crías de las hembras heterocigóticos para un alelo recesivo ligado al cromosoma X tiene una probabilidad de 1 en 2 de heredar el alelo de su madre. Hijas de los hombres con un alelo recesivo ligado al cromosoma X son heterocigotos obligados sino hijos no pueden heredar el alelo. En raras ocasiones, las hembras manifestar un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, ya que son homocigotos para el alelo, tienen un único cromosoma X, tienen una reorganización estructural de uno de sus cromosomas X, o son heterocigotos pero muestran sesgada o no aleatoria X-inactivación.

6 Algunos trastornos se heredan de una ligada al cromosoma X dominante manera. En los trastornos dominantes ligadas al cromosoma X, los hombres hemizygous suelen ser más afectados que las mujeres heterocigotas.

7 características inusuales en los patrones de un solo gen de herencia puede explicarse por fenómenos tales como la heterogeneidad genética, mosaicismo, anticipación, la impronta, disomía uniparental, y la herencia mitocondrial.

Capítulo 7

Población y Matemáticas Genética

En este capítulo algunos de los aspectos más matemáticos de la herencia de genes se consideran, junto con cómo los genes se distribuyen y se mantienen a frecuencias particulares en las poblaciones. Este tema constituye lo que se conoce como **la genética de poblaciones.**

La genética se presta a un enfoque numérico, con muchas de las figuras más influyentes y pioneros de la genética humana, procedente de un fondo matemático, atraídos por los desafíos de tratar de determinar las frecuencias de los genes en las poblaciones y las tasas a las que mutan. Esto todavía tiene relevancia para la genética clínica, asesoramiento riesgo particularmente genética, y para el final de este capítulo se espera que el lector habrá ganado una comprensión de lo siguiente.

1. ¿Por qué un rasgo dominante no aumenta en una población a expensas de un recesivo.
2. ¿Cómo la frecuencia portadora y la tasa de mutación se pueden determinar a partir de la incidencia de la enfermedad.
3. ¿Por qué un trastorno genético particular puede ser más común en una población o comunidad que otra.
4. ¿Cómo se puede afirmar que un trastorno genético muestra un patrón particular de herencia.
5. El concepto de ligamiento genético y cómo esto difiere de desequilibrio de ligamiento.
6. Los posibles efectos de la intervención médica en las frecuencias génicas.

Las frecuencias de los alelos en poblaciones

Por primera reflexión, sería razonable predecir que los genes dominantes y rasgos en una población tenderían a aumentar a expensas de los recesivos. En promedio, las tres cuartas partes de la descendencia de dos heterocigotos se manifestará el rasgo dominante, pero sólo una cuarta parte tendrá el rasgo recesivo. Se podría pensar, por lo tanto, que con el tiempo casi todo el mundo en la población tendría el rasgo dominante. Sin embargo, se puede demostrar que en una gran población de apareamiento al azar, en el que no hay perturbaciones por influencias externas, rasgos dominantes no aumentan a expensas de los recesivos. De hecho, en una población tal, las proporciones relativas de los diferentes genotipos y fenotipos () se mantienen constantes de una generación a otra. Esto se conoce como el principio HardyWeinberg, propuso de forma independiente por el matemático Inglés,

El principio de Hardy-Weinberg

Considere una población 'ideal' en el que hay un locus autosómico con dos alelos, A y A, que tienen frecuencias de p y q, respectivamente. Estos son los únicos alelos encontrados en este locus, de manera que p + q = 100%, o 1. La frecuencia de cada genotipo en la población pueden ser determinados por la construcción de un cuadrado Punnett, que muestra cómo los diferentes genes pueden combinar (Figura 7.1).

No se preocupe por sus dificultades en matemáticas. Les puedo asegurar que las minas son aún mayor.

ALBERT EINSTEIN

Desde Figura 7.1 , Se puede observar que las frecuencias de la diferentes genotipos son:

Genotipo	fenotipo	Frecuencia
Automóvil club británico	UNA	pag_2
Automóvil club británico	UNA	2pq
Automóvil club británico	UNA	q_2

Si hay apareamiento aleatorio de esperma y óvulos, serán como se muestra las frecuencias de los diferentes genotipos en la primera generación. Si estos individuos se aparean entre sí para producir una segunda generación, un cuadrado Punnett de nuevo se puede utilizar para mostrar los diferentes apareamientos y sus frecuencias (Figura 7.2). Desde Figura 7.2 la frecuencia total para cada genotipo en la segunda generación se puede derivar (Tabla 7.1). Esto muestra que la frecuencia relativa o proporción de cada genotipo es la misma en la segunda generación como en el primero. De hecho, no importa cómo se estudian muchas generaciones, las frecuencias relativas se mantienen constantes. Los números reales de individuos con cada genotipo cambiarán a medida que aumenta el tamaño de la población o disminuye, pero sus frecuencias relativas o proporciones permanecer constante el principio fundamental del principio de Hardy-Weinberg. Cuando los estudios epidemiológicos confirman que las proporciones relativas de cada genotipo se mantienen constantes con frecuencias de p_2, 2pq, y q_2, luego de que la población se dice que es en equilibrio de Hardy-Weinberg para que el genotipo particular.

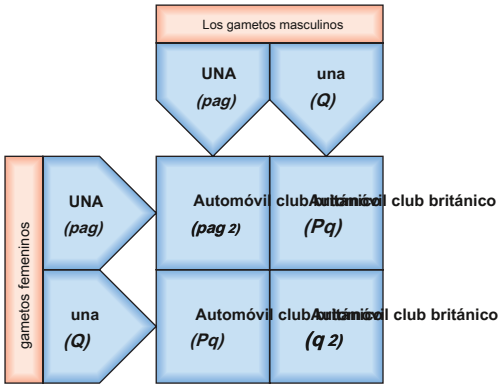


Figura 7.1 Punnett que muestra cuadrada frecuencias de los alelos y dando como resultado frecuencias de genotipo para un sistema de dos alelos en la primera generación.

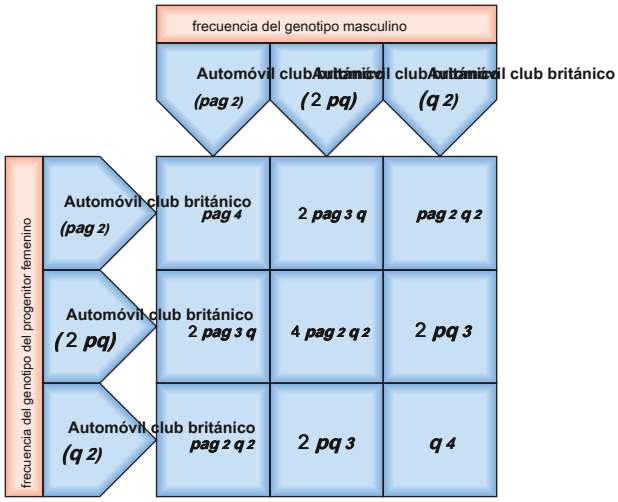


Figura 7.2 Punnett que muestra cuadrada frecuencias de los diferentes emparejamientos de la segunda generación.

Factores que pueden molestar Hardy-Weinberg

Hasta ahora, esto se refiere a una población 'ideal'. Por definición, una población tan grande y es muestra de apareamiento al azar, sin nuevas mutaciones y ninguna selección a favor o en contra de cualquier genotipo particular. Para algunas características humanas, tales como genes neutrales para los grupos sanguíneos o variantes de la enzima, estos criterios pueden ser cumplidas. Sin embargo, varios factores pueden perturbar Hardy-Weinberg, ya sea al influir en la distribución de los genes en la población o mediante la alteración de las frecuencias génicas. Estos factores incluyen:

1. apareamiento no aleatorio
2. mutación
3. Selección
4. Población pequeña
5. El flujo de genes (migración).

El apareamiento no aleatorio

apareamiento al azar, o panmixis, se refiere a la selección de un socio independientemente del genotipo de dicho socio. apareamiento no aleatorio puede conducir a un aumento en la frecuencia de homocigotos afectados por dos mecanismos, ya sea emparejamiento selectivo o consanguinidad.

Emparejamiento selectivo

Esta es la tendencia de los seres humanos para elegir socios que comparten características como la altura, la inteligencia y el origen racial. Si emparejamiento selectivo se extiende a condiciones tales como recesiva (AR) sordera autosómica, que representa una gran proporción de toda la pérdida de audición congénita, esto dará lugar a un pequeño aumento en la frecuencia relativa de los homocigotos afectados.

Consanguinidad

Consanguinidad es el término utilizado para describir la procreación entre parientes de sangre que tienen al menos un ancestro común no más lejos que un gran-bisabuelo. consanguinidad generalizada en una comunidad dará lugar a un aumento relativo de la frecuencia de los homocigotos afectados pero una disminución relativa en la frecuencia de heterocigotos.

Mutación

La validez del principio de Hardy-Weinberg se basa en el supuesto de que no se produzcan nuevas mutaciones. Si un locus particular muestra una alta tasa de mutación, entonces habrá un aumento constante de la proporción de alelos mutantes en una población. En la práctica, las mutaciones se producen en casi todos los loci, aunque a diferentes tasas, pero el efecto de su introducción es generalmente equilibrados por la pérdida de alelos mutantes debido a la reducción de la aptitud de los individuos afectados. Si se encuentra una población para estar en equilibrio Hardy-Weinberg, se asume generalmente que estos dos factores opuestos tienen aproximadamente iguales efectos discutido adicionalmente en la sección que sigue en la estimación de las tasas de mutación.

Selección

En la población 'ideal' no hay ninguna selección a favor o en contra de cualquier genotipo particular. En realidad, para las características deletéreos no es probable que sea la selección negativa, con reproductiva individuos afectados haber reducido (= 'genética' = biológicos) de musculación. Esto implica que no tienen tantas crías como miembros no afectados de la población. En ausencia de nuevas mutaciones, esta reducción en la aptitud dará lugar a una reducción gradual de la frecuencia del gen mutante, y por lo tanto la perturbación de Hardy-Weinberg.

La selección puede actuar en la dirección opuesta mediante el aumento de la aptitud. Para algunos trastornos AR existe evidencia de que los heterocigotos muestran un ligero aumento de la aptitud biológica en comparación con los no afectados homocigotos-denomina como ventaja heterocigota. El ejemplo mejor entendida es la enfermedad de células falciformes, en el que los homocigotos afectados tienen anemia severa y con frecuencia **muestran persistente mala salud** (pag. 158). **Sin embargo, los heterocigotos son relativamente inmunes a la infección con** *Plasmodium falciparum*

la malaria debido a que sus células rojas de la sangre se someten a formación de células falciformes y se destruyen rápidamente cuando invadido por el parásito. En las zonas donde esta forma de malaria es endémica, portadores de anemia de células falciformes (rasgo de células falciformes), tienen una ventaja biológica en comparación con los homocigotos no afectados. Por lo tanto, en estas regiones del

Tabla 7.1 Frecuencia de los distintos tipos de descendencia de los apareamientos mostrados en los Figura 7.2

		Frecuencia de Offspring		
Tipo de apareamiento	**Frecuencia**	**Automóvil club británico**	**Automóvil club británico**	**Automóvil club británico**
Automóvil club británico × Automóvil club británico	pag^4	pag^4	-	-
Automóvil club británico × Automóvil club británico	$4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	-
Automóvil club británico × Automóvil club británico	$4p^2q^2$	pag^2q^2	$2p^2q^2$	pag^2q^2
Automóvil club británico × Automóvil club británico	$2p^2q^2$	-	$2p^2q^2$	-
Automóvil club británico × Automóvil club británico	$4PQ^3$	-	$2pq^3$	$2pq^3$
Automóvil club británico × Automóvil club británico	q^4	-	-	q^4
Total		$pag^2(pag^2+2pq+q^2)$	$2pq(p^2+2pq+q^2)$	$q^2(pag^2+2pq+q^2)$
Frecuencia relativa		pag^2	2pq	q^2

proporción de heterocigotos tiende a aumentar en relación con las proporciones de los homocigotos normales y afectados, y HardyWeinberg equilibrio es perturbado.

Pequeño tamaño de la población

En una población grande, el número de niños producidos por individuos con diferentes genotipos, suponiendo que no alteración en la aptitud para cualquier genotipo particular, tienden a equilibrar, de manera que las frecuencias génicas se mantienen estables. Sin embargo, en una población pequeña, es posible que por la fluctuación estadística aleatoria un alelo podría transmitirse a una alta proporción de crías por casualidad, lo que resulta en cambios en la frecuencia de los alelos de una generación a la siguiente, lo que resulta en Hardy-Weinberg *dis* equilibrio. Esto se conoce como la deriva genética aleatoria. En casos extremos un alelo puede perderse por completo, y el otro 'fijo' (Figura 7.3).

El flujo de genes (migración)

Si los nuevos alelos se introducen en una población a través de la migración y endogamia, un cambio ocurrirá en las frecuencias de los alelos relevantes. Esta lenta difusión de alelos a través de fronteras raciales o geográficos se conoce como flujo de genes. El ejemplo más ampliamente citado es el gradiente se muestra por la incidencia del alelo del grupo sanguíneo B en todo el mundo (Figura 7.4), Que se cree que se originó en Asia y se extendió lentamente hacia el oeste de la mezcla a través de la invasión.

Validez de Hardy-Weinberg

Es relativamente fácil de establecer si una población está en equilibrio de Hardy-Weinberg para un rasgo particular si todos los genotipos posibles pueden ser identificados. Considere un sistema con dos alelos, A y A, con tres genotipos resultantes, AA, AA / AA, y AA. Entre 1000 individuos seleccionados al azar, se observan las siguientes distribuciones de genotipo:

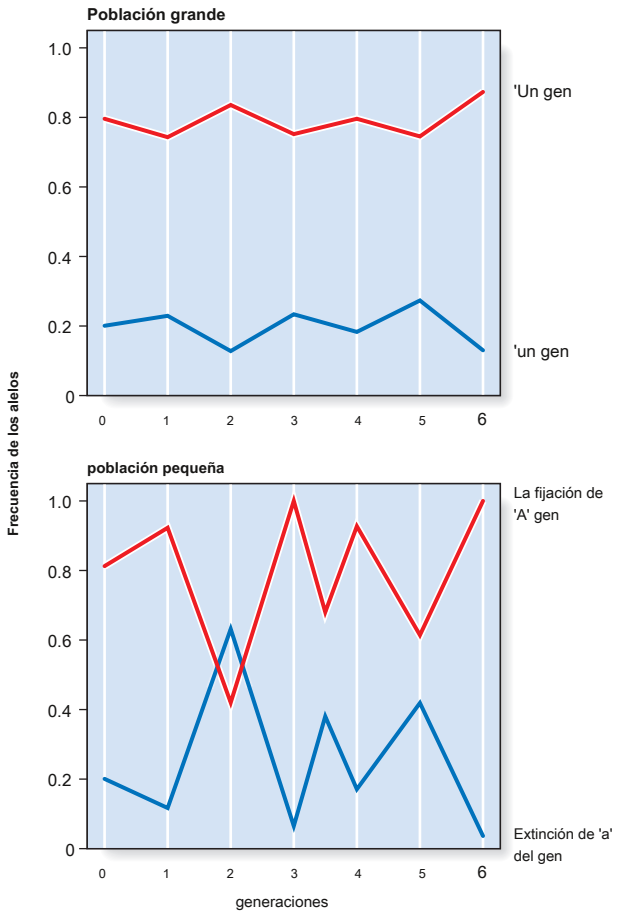


FIGURA 7.3 Los posibles efectos de la deriva genética al azar en poblaciones grandes y pequeñas.

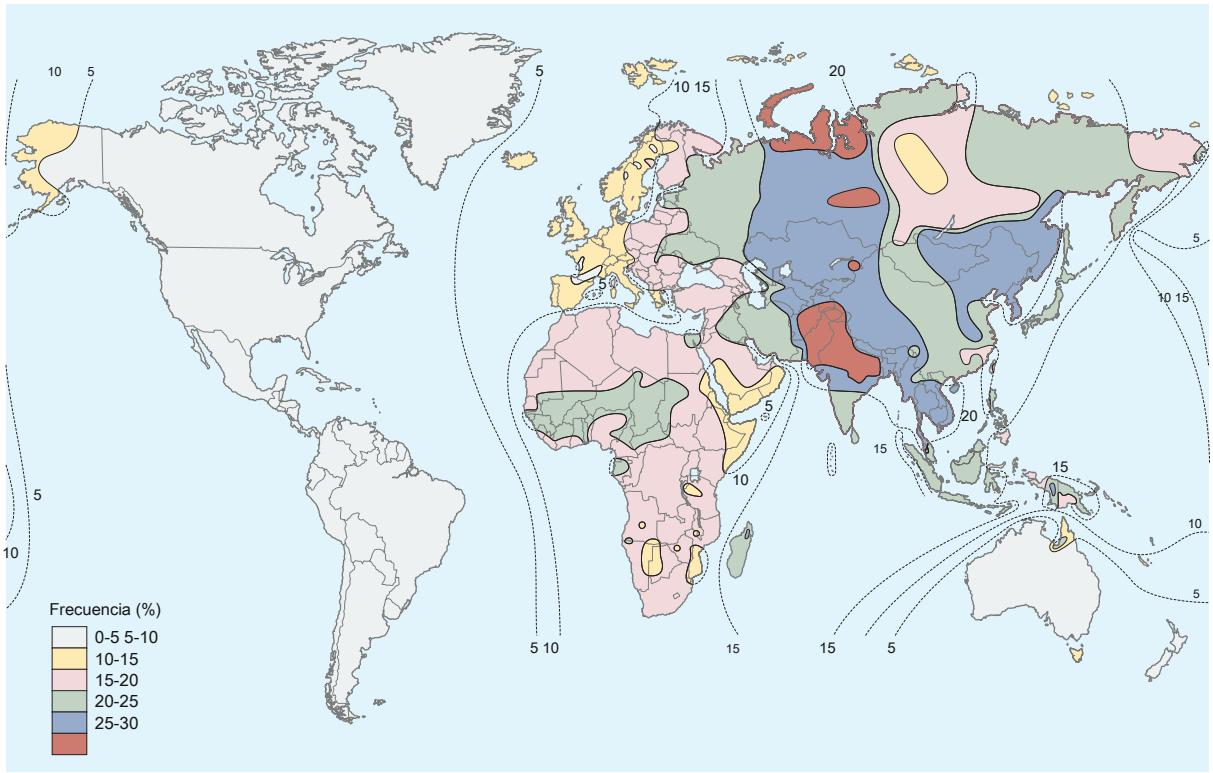


Figura 7.4 Distribución del grupo sanguíneo B en todo el mundo. (*De Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K 1976 La distribución de los grupos sanguíneos humanos y otros polimorfismos, segunda ed. Londres: Oxford University Press, con permiso).*

Automóvil club británico	800
Aa / aA	185
Automóvil club británico	15

A partir de estas cifras, la incidencia del alelo 'A' (p) es igual a [(2 × 800) + 185] / 2,000 = 0,8925 y la incidencia de la 'a' alelo (q) es igual a [185 + (2 × 15)] / 2,000 = 0,1075.

Sin embargo, si la población eran en equilibrio de Hardy-Weinberg, las frecuencias de los genes esperado sería:

Genotipo	Observado	Esperado
Automóvil club británico	800	796,5 (p^2 × 1000)
Aa / aA	185	192 (2pq × 1000)
Automóvil club británico	15	11,5 (q^2 × 1000)

Las frecuencias de los alelos observados y esperados se pueden comparar estadísticamente por una χ^2 prueba, lo que confirma que no difieren significativamente.

A continuación, considere un sistema diferente con dos alelos, B y b. Entre 1000 individuos seleccionados al azar las distribuciones genotípicas observadas son:

cama y desayuno	430
Bb / BB	540
Cama y desayuno	30

A partir de estos valores, la incidencia del alelo 'B' (p) es igual a [(2 × 430) + 540] / 2,000 = 0,7 y la incidencia de la 'b' alelo (q) es igual a [540 + (2 × 30)] / 2,000 = 0,3.

Usando estos valores de p y q, las distribuciones genotípicas observadas y esperadas se pueden comparar:

Genotipo	Observado	Esperado
cama y desayuno	430	490 (p^2 × 1000)
Bb / BB	540	420 (2pq × 1000)
cama y desayuno	30	90 (q^2 × 1000)

Estos valores difieren de manera significativa, con un aumento del número de heterocigotos a expensas de los homocigotos. Tal desviación de equilibrio de Hardy-Weinberg debe motivar la búsqueda de factores que podrían resultar en un mayor número de heterocigotos, como ventaja heterocigota o mating- selectivo negativo, es decir, la atracción de los opuestos!

A pesar del número de factores que pueden perturbar el equilibrio HardyWeinberg, la mayoría de las poblaciones están en equilibrio para la mayoría de los rasgos genéticos y desviaciones significativas de las frecuencias genotípicas esperadas son inusuales.

Aplicaciones de Hardy-Weinberg

La estimación de las frecuencias portadoras

Si se conoce la incidencia de un trastorno AR, es posible calcular la frecuencia de la portadora usando un poco de álgebra relativamente simple. Por ejemplo, si la incidencia de la enfermedad es de 1 en 10.000, entonces q^2 = 1/10.000 y q = 1/100. Debido a que p + q = 1, por lo tanto p = 99/100. La frecuencia portadora se puede calcular entonces como 2 × 99/100 × 1/100 (Es decir, 2pq), que se aproxima a 1 en 50.

Por lo tanto, una aproximación de la frecuencia portadora se puede obtener doblando la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad. Los valores aproximados para la frecuencia de genes y la frecuencia portadora derivada de la incidencia de la enfermedad pueden ser extremadamente útiles en el asesoramiento de riesgo genético (pag. 318) (Tabla 7.2). Sin embargo, si la incidencia de la enfermedad incluye casos que resultan de una alta proporción de relaciones consanguíneas, entonces no es válido para utilizar el principio de Hardy-Weinberg para calcular frecuencias de heterocigotos porque consanguinidad perturba el equilibrio,

Tabla 7.2 Valores aproximados de frecuencia de los genes y de la frecuencia portadora calcula a partir de la incidencia de la enfermedad Suponiendo Hardy-Weinberg

Incidencia de enfermedad (q^2)	La frecuencia de genes (q)	La frecuencia portadora (2pq)
1/1000	1/32	1/16
1/2000	1/45	1/23
1/5000	1/71	1/36
1 / 10.000	1/100	1/50
1 / 50.000	1/224	1/112
1 / 100.000	1/316	1/158

que conduce a un aumento relativo en la proporción de homocigotos afectadas.

Para un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (XLR), la frecuencia de varones afectados es igual a la frecuencia del alelo mutante, q. Por lo tanto, para un rasgo tal como la ceguera de color rojo-verde, que afecta a aproximadamente 1 en 12 blancos europeos occidentales masculinos, q = 1/12 y p = 11/12. Esto significa que la frecuencia de las mujeres afectadas (q^2) y mujeres portadoras (2PQ) es 1/144 y 22/144, respectivamente.

Estimación de la mutación tarifas

Método directo

Si un (AD) trastorno autosómico dominante muestra penetrancia completa, y por lo tanto siempre se expresa en los heterocigotos, una estimación de su tasa de mutación puede hacerse relativamente fácilmente contando el número de nuevos casos en un número definido de nacimientos. Considere una muestra de 100.000 niños, 12 de los cuales tienen la acondroplasia trastorno AD (pp. 114-115). Sólo dos de estos niños tienen un padre afectado, por lo que los 10 restantes deben haber adquirido su trastorno como resultado de nuevas mutaciones. Por lo tanto 10 nuevas mutaciones se han producido entre los 200.000 genes heredados por estos niños (ya que cada niño hereda dos copias de cada gen), dando una tasa de mutación de 1 por cada 20.000 gametos por generación. De hecho, este ejemplo es inusual porque todas las nuevas mutaciones en la acondroplasia se producen en el cromosoma de origen paterno 4; Por lo tanto, la tasa de mutación es de 1 por cada 10.000 en la espermatogénesis y, en lo que sabemos, cero en la ovogénesis.

Método indirecto

Para un trastorno AD con la aptitud reproductiva (f) igual a cero, todos los casos deben ser el resultado de nuevas mutaciones. Si la incidencia de un trastorno se denota como I y la tasa de mutación como μ, a continuación, ya que cada niño hereda dos alelos, cualquiera de los cuales puede mutar para causar el trastorno, la incidencia es igual a dos veces la tasa de mutación (es decir, I = 2 μ).

Si la aptitud es mayor que cero, y el trastorno es en HardyWeinberg equilibrio, entonces los genes perdidos a través de la aptitud reducidos tienen que ser compensados por nuevas mutaciones. Por lo tanto, 2 μ = I (1 - f) o μ = [I (1 - f)] / 2.

Por lo tanto, si una estimación de la aptitud genética puede hacerse comparando el número promedio de hijos nacidos de padres afectados, en el número promedio de crías de controles como sus hermanos no afectados, será posible calcular la tasa de mutación.

Un enfoque similar se puede utilizar para estimar las tasas de mutación para los trastornos AR y XLR. Con una condición AR, dos genes se perderán para cada homocigoto que no logra reproducirse. Estos serán compensadas por nuevas mutaciones. Por lo tanto, 2 μ = I (1 - f) × 2 o μ = I (1 - f).

Para una condición XLR con una incidencia en los hombres iguales a IM, tres cromosomas X son transmitidos por pareja por generación. Por lo tanto, 3 μ = yo$_{METRO}$(1 - f) o μ = [yo$_{METRO}$(1 - f)] / 3.

¿Por qué es útil conocer la mutación tarifas?

Hay una tendencia a ya sea el amor o el odio fórmulas matemáticas, pero la relación entre las tasas de mutación, incidencia de la enfermedad, y la forma física hace llevar a cabo valor práctico.

Estimación del tamaño de Gene

Si un trastorno tiene una alta tasa de mutación del gen puede ser grande. Alternativamente, puede contener una alta proporción de residuos de GC y ser propensos a copiar error, o contienen una alta proporción de secuencias de repetición (pag. dieciséis), Que podrían predisponer a la desalineación en la meiosis que resulta en la eliminación y la duplicación.

Determinación del potencial mutagénico

métodos precisos para la determinación de las tasas de mutación puede ser útil en relación con las diferencias predichas y observadas en la incidencia de la enfermedad en las consecuencias de eventos tales como accidentes nucleares, por ejemplo de Chernobyl en 1986 (pag. 21).

Consecuencias del tratamiento de la enfermedad genética

Como se discute más adelante, la mejora de tratamiento para los trastornos genéticos graves puede aumentar la aptitud biológica, que puede resultar en un aumento de la incidencia de la enfermedad.

¿Por qué algunas enfermedades genéticas más comunes que otros?

Se deduce que si un gen tiene una alta tasa de mutación, la incidencia de la enfermedad puede ser relativamente alta. Sin embargo, otros factores además de la tasa de mutación y la aptitud biológica pueden estar involucrados, como se mencionó anteriormente. Estos ahora se consideran en el contexto del tamaño de la población.

Las poblaciones pequeñas

Varios trastornos AR raras muestran una incidencia relativamente alta en ciertos grupos de la población (Tabla 7.3). altas frecuencias de los alelos son generalmente explican por la combinación de un efecto fundador junto con social, religiosa, o de aislamiento geográfico, de ahí el término aislamientos genéticos. En algunas situaciones, la deriva genética puede haber desempeñado un papel.

Por ejemplo, varios trastornos AR muy raros se producen a una frecuencia relativamente alta en el Antiguo Orden Amish que viven en Pennsylvania cristianos se origina en el movimiento anabaptista que huyó de Europa durante la persecución religiosa en el siglo XVIII. fundadores originales del grupo deben haber llevado a alelos anormales que se establecieron en la frecuencia relativamente alta debido al número limitado de socios disponibles para los miembros de la comunidad.

fundador efectos pueden observarse también en los trastornos de AD. Porfiria variegata, que se caracteriza por la fotosensibilidad y la perturbación neurovisceral inducida por fármacos, tiene una alta incidencia en la población afrikaner de Sudáfrica, trazable a uno de dos colonos holandeses tempranos de haber transmitido la condición a muchos descendientes (pag. 66). Curiosamente, los indios Hopi de Arizona muestran una alta incidencia de albinismo. Los varones afectados fueron dispensados de las actividades agrícolas al aire libre debido a los problemas visuales de la luz del sol y la salud, proporcionando así más oportunidades de reproducirse en relación con los miembros del grupo no afectados.

grandes Poblaciones

Cuando un trastorno AR grave, lo que resulta en la aptitud reducida en los homocigotos afectados, tiene una alta incidencia en una población grande, la explicación se presume que se encuentran ya sea en una muy alta tasa de mutación y / o una ventaja de heterocigotos. La última explicación es la más probable para la mayoría de los trastornos de AR (Tabla 7.4).

Ventaja del heterocigoto

Para la anemia de células falciformes (SC) (pag. 158) Y la talasemia (pag. 159), Hay muy buena evidencia de que los resultados de heterocigotos ventaja de reducción de la susceptibilidad a *Plasmodium falciparum* la malaria, como se explica en capítulo 12 . Los estadounidenses de origen afrocaribeño ya no están expuestos a la malaria, por lo que sería de esperar que la frecuencia del alelo SC en este grupo disminuiría gradualmente. Sin embargo, la tasa prevista de disminución es tan lento que será muchas generaciones antes de que sea detectable.

Tabla 7.3 Los trastornos autosómicos recesivos raros que son relativamente comunes en ciertos grupos de personas

Grupo	Trastorno	Características clínicas
finlandeses	síndrome nefrótico congénito	Edema, proteinuria, la susceptibilidad a la infección
	aspartilglucosaminuria	Progresivo deterioro mental y motor, rasgos toscos
	nanism Mulibrey	Músculo, hígado, cerebro y la participación ojo
	diarrea cloruro congénita	Cl reducida - absorción, diarrea
	displasia diastrófico	displasia epifisaria progresiva con enanismo y la escoliosis
Amish	hipoplasia cartílago cabello	Enanismo, el pelo fino, de color claro y escaso
	síndrome de Ellis van Creveld	Enanismo, polidactilia, cardiopatía congénita
	Aciduria glutárica tipo 1	encefalopatía episódica y cerebral parálisis similar a la distonía
Hopi y los indios de San Blas	Albinismo	La falta de pigmentación
Judios Ashkenazi	enfermedad de Tay-Sachs	Progresivo deterioro mental y motora, ceguera
	La enfermedad de Gaucher	Hepatoesplenomegalia, lesiones óseas, pigmentación de la piel
	disautonomía	Indiferencia al dolor, labilidad emocional, falta de lágrimas, la hiperhidrosis
Judios caraítas	enfermedad de Werdnig-Hoffmann	La atrofia muscular espinal infantil
afrikaners	Esclerosteosis	estatura alta, crecimiento excesivo de los huesos craneofaciales con parálisis de los nervios craneales, sindactilia
	proteinosis lipoide	El engrosamiento de la piel y membranas mucosas
Islas Ryukyan (fuera de Japón)	'Ryukyan' debilidad muscular espinal	Atrofia muscular, pie zambo, escoliosis

Tabla 7.4 Presunto aumento de la resistencia en los heterocigotos que podrían explicar el mantenimiento de diversos trastornos genéticos en ciertas poblaciones

Trastorno	Genética	Región / Población	Resistencia o Advantage
Enfermedad de célula falciforme	Arkansas	África tropical	paludismo por P. falciparum
α- y β- talasemia	Arkansas	Sudeste de Asia y el Mediterráneo	paludismo por P. falciparum
La deficiencia de G6PD	XLR	Mediterráneo	paludismo por P. falciparum
Fibrosis quística	Arkansas	Europa Oriental	¿Tuberculosis?
			¿La plaga?
			¿Cólera?
enfermedad de Tay-Sachs	Arkansas	Judios de Europa del Este	¿Tuberculosis?
Hiperplasia suprarrenal congénita	Arkansas	esquimales Yupik	influenza B
Diabetes tipo 2	ANUNCIO	Indios Pima y otros	hambre periódica
fenilcetonuria	Arkansas	Europa Oriental	tasa de aborto espontáneo menor?

ARKANSAS, Autosómica recesiva; *XLR,* X recesiva ligada; *ANUNCIO,* dominante autosómico; *G6PD,* glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Para varios trastornos AR los mecanismos propuestos para los heterocigotos ventaja son en gran parte especulativo (ver Tabla 7.4). El descubrimiento del gen de la fibrosis quística (CF), con la elucidación posterior de la función de su producto proteico en la permeabilidad de membrana (pag. 286), Apoya la hipótesis de ventaja selectiva a través de una mayor resistencia a los efectos de las infecciones gastrointestinales, tales como el cólera y la disentería, en el heterocigoto. Esta resistencia relativa podría resultar de la pérdida reducida de líquido y electrolitos. Es probable que esta ventaja selectiva era de mayor valor hace varios cientos de años, cuando estas infecciones eran endémicas en Europa Occidental. Si es así, se espera una disminución gradual en la incidencia de la FQ. Sin embargo, si esta teoría es correcta tiene que preguntarse por qué CF no ha llegado a ser relativamente común en otras partes del mundo donde las infecciones gastrointestinales son endémicas, en particular los trópicos; De hecho, lo opuesto es el caso, por CF es más raro en estas regiones.

Una alternativa, pero especulativa, mecanismo para la alta incidencia de una condición tal como CF es que el alelo mutante se transmite preferentemente en la meiosis. Este tipo de distorsión de la segregación, mediante el cual un alelo en un locus particular se transmite más a menudo que lo que se esperaría por azar (es decir, en más de 50% de los gametos), se denomina unidad como meiótica. firme evidencia de este fenómeno en la FQ es deficiente, aunque se ha demostrado en la distrofia miotónica trastorno AD (pag. 285).

Un importante problema práctico cuando se estudia la ventaja heterocigótica es que incluso un pequeño aumento de la aptitud heterocigoto, en comparación con el estado físico de los homocigotos no afectados, puede ser suficiente para mantener una alta frecuencia de los alelos. Por ejemplo, en CF, con una frecuencia alélica de aproximadamente 1 en 50, una ventaja del heterocigoto de 2% a 3% sería suficiente para tener en cuenta la alta frecuencia de alelo.

El polimorfismo genético

El polimorfismo es la aparición en una población de dos o más formas genéticamente determinada (alelos, variantes de secuencia) en tales frecuencias que los más raros de ellos no podría mantenerse por mutación sola. Por convención, un locus polimórfico es uno en el que hay al menos dos alelos, cada uno con una frecuencia mayor que 1%. Los alelos con frecuencias de menos de 1% se denominan variantes como raras.

En los seres humanos, al menos 30% de los loci de genes estructurales son polimórficos, con cada ser individuo heterocigoto entre el 10% y el 20% de todos los loci. sistemas de proteínas polimórficas conocidas incluir los grupos sanguíneos ABO (pag. 174) Y muchas proteínas de suero, que pueden presentar diferencias-o electroforéticos polimórficas isoenzimas.

polimorfismos de ADN, incluyendo SNPs, han sido cruciales para la clonación posicional, el mapeo de genes, el aislamiento de muchos genes de la enfermedad (pag. 43), Estudio de las migraciones de población, y la ciencia forense. También se utilizan en el rastreo de genes en el contexto clínico de diagnóstico genético preimplantacional (pag. 313) Y las pruebas de exclusión. El valor de un sistema polimórfico particular, se evalúa mediante la determinación de su contenido de información polimórfica

(FOTO). Cuanto mayor sea el valor de PIC, lo más probable es que un marcador polimórfico será de utilidad en diversas aplicaciones.

El análisis de segregación

El análisis de segregación se refiere al estudio de la forma en que un trastorno se transmite en las familias a fin de establecer el modo subyacente de la herencia. Los aspectos matemáticos de análisis de segregación compleja son mucho más allá del alcance de este libro, así como muchos genetistas clínicos! Sin embargo, es una parte importante de la genética humana y una cierta comprensión de los principios involucrados, y las trampas, es relevante para las familias de reuniones clínico.

Autosómico dominante de herencia

Para un trastorno AD, lo más sencillo es comparar los números observados de descendencia afectada nacido de padres afectados con lo que cabría esperar en base a la penetrancia de la enfermedad (es decir, el 50% si es penetrancia completa). UNA χ_2 prueba se puede utilizar para ver si los números observados y esperados difieren significativamente. Se debe tener cuidado para asegurar que un sesgo no se introduce mediante la exclusión de los padres que fueron determinadas mediante un niño afectado.

La herencia autosómica recesiva

Para trastornos del pensamiento de seguir la herencia AR, análisis formal segregación es mucho más difícil. Esto se debe a que algunas parejas que son portadores serán por casualidad no tener hijos afectados, y por lo tanto no figura en averiguación. Para ilustrar esto, considere 64 posibles hermandades de tamaño 3 en el que ambos padres son portadores, extraídas de una gran población hipotética (Tabla 7.5). La estructura se muestra en la sibship Tabla 7.5 es lo que cabría esperar, en promedio.

En esta población, en promedio, 27 de los 64 hermandades no contener ningún individuos afectados. Esto se puede calcular simplemente cubicación $\frac{3}{4}$ -es decir, $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{27}{64}$. Por lo tanto, cuando el

Tabla 7.5 Estructura de Hermandad esperada en una población hipotética que contiene 64 grupos de hermanos, cada una de tamaño 3, en el que ambos padres son portadores de una enfermedad autosómica recesiva

Número de afectados en de Hermandad	Estructura del Número de Hermandad de las hermandades		Número de Afectada	Número total de Sibs
3	■ ■ ■	1	3	3
2	■ ■ □	3	6	9
	□ ■ ■	3	6	9
	■ □ ■	3	6	9
1	■ □ □	9	9	27
	□ ■ □	9	9	27
	□ □ ■	9	9	27
0	□ □ □	27	0	81
Total		64	48	192

Si no se tiene en cuenta para la determinación truncado, en que no se pueden determinar los 27 hermandades sin casos afectados, a continuación, una relación falsamente alta segregación de 48/111 (= 0,43) se obtendrá.

familias se analizan, estos 27 hermandades que contienen sólo los individuos sanos no serán referidos-cerciorado de determinación como incompleta. Si esto no se tiene en cuenta, se obtendrá una relación falsamente alta segregación de 0,43 en lugar del valor correcto de 0,25.

Los métodos matemáticos han ideado para satisfacer determinación incompleta, pero el análisis normalmente se complica aún más por los problemas asociados con el logro de comprobación completa o completa. En la práctica, 'prueba' de herencia AR requiere marcadores moleculares o bioquímicos precisos para la detección de portadores. hermanos afectados (sobre todo cuando al menos uno es mujer) nacidos de padres no afectados por lo general sugiere herencia AR, pero los padres **mosaicismo somático y germinal** (pag. 76), **No paternidad, y otras posibilidades deben** tenerse en cuenta. Hay algunos buenos ejemplos de condiciones reportadas originalmente para seguir la herencia AR, pero posteriormente demostrado ser dominante con la línea germinal o mosaicismo somático; por ejemplo, la osteogénesis imperfecta y pseudoacondroplasia. Sin embargo, una alta incidencia de consanguinidad de los padres, sin duda, proporciona una fuerte evidencia de apoyo para la herencia AR, como se señaló por primera vez por Bateson y **Garrod en 1902** (pag. 4).

ligamiento genético

La tercera ley de Mendel: el principio de estados independientes assortment- que los miembros de diferentes pares de genes ASSORT a gametos independientemente unos **de otros** (pag. 3). **Dicho más simplemente, los alelos de genes en diferentes loci se** segregan independientemente. Aunque esto es cierto para los genes en diferentes cromosomas, no siempre es cierto para los genes que se encuentran en el mismo cromosoma (es decir, cerca juntos, o syntenic).

Dos loci posicionado adyacente, o cerca de, el uno al otro en el mismo cromosoma, tenderán a ser heredados juntos, y se dice que están enlazados. Cuanto más cerca estén, menos probable es que estarán separados por un cruce, o **recombinación, durante la meiosis I** (Figura 7.5).

alelos ligados en el mismo cromosoma, y un patrón de marcadores asociados, **se conocen como la fase de ligamiento. Así, en**

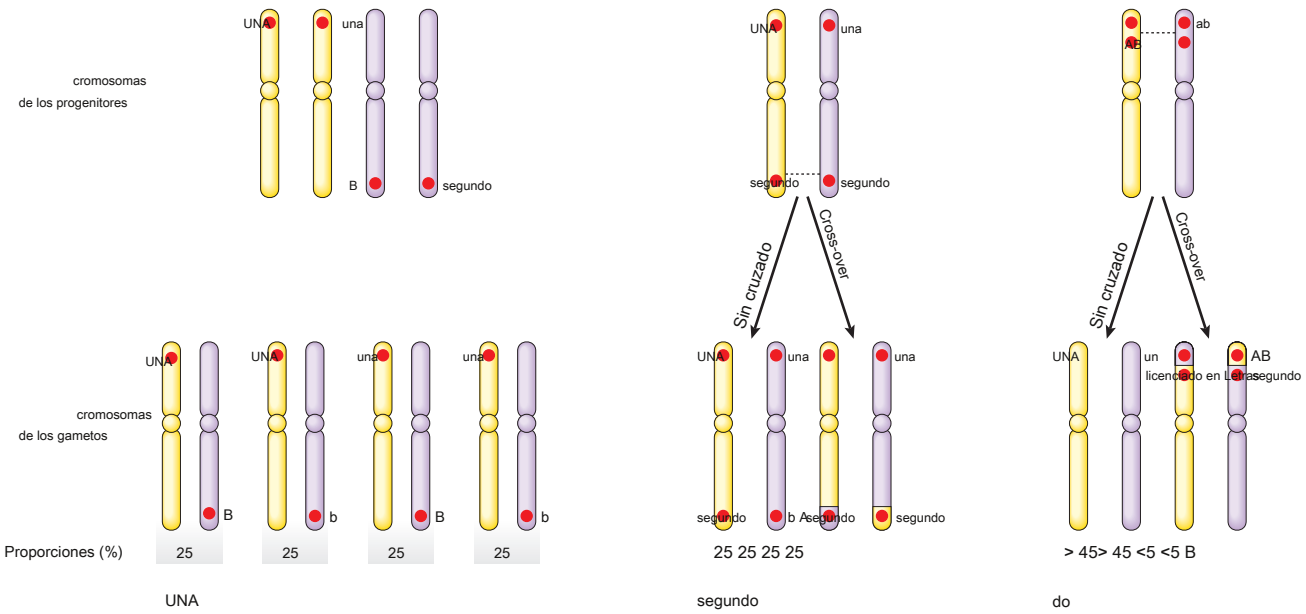


Figura 7.5 La segregación en la meiosis de alelos en dos loci. En UNA los loci están en diferentes cromosomas y en segundo que están en el mismo cromosoma, pero muy separadas. Por lo tanto estos loci no están vinculadas y no hay distribución independiente. En do los loci están estrechamente adyacente, de manera que la separación por un cross-over es poco probable (es decir, los loci están ligados).

los cromosomas parentales en Figura 7.5, C, A y B , Así como a y b, están en fase, mientras que A y B, así como a y b, son disociados, en trans.

Fracción de recombinación

La fracción de recombinación, por lo general designado como θ (griega theta), es una medida de la distancia que separa dos loci, o más precisamente una indicación de la probabilidad de que ocurra un cross-over entre ellos. Si dos loci no están vinculados a continuación, θ es igual a 0,5 porque, en promedio, los genes en los loci no ligados se segregará juntos durante 50% de todos los meioses. Si θ es igual a 0.05, esto significa que, en promedio, los alelos syntenic se segregarán juntos 19 veces de 20 (es decir, se producirá un cruce entre ellos durante, en promedio, sólo 1 de cada 20 meioses).

centimorgans

La unidad de medida de ligamiento genético se conoce como una unidad de mapa o centimorgan (cm). Si dos loci están a 1 cm de distancia, un cruce se produce entre ellos, en promedio, sólo una vez en cada 100 meioses (es decir, θ = 0,01). Centimorgans son una medida de la genética, o enlace, distancia entre dos loci. Esto no es la misma que la distancia física, que se mide en pares de bases (kb - kilobases: 1000 pares de bases; Mb - megabases: 1.000.000 de pares de bases).

El genoma humano ha sido estimado por los estudios de recombinación en aproximadamente 3000 cm de largo en los hombres. Debido a que la longitud física del genoma humano haploide es de aproximadamente $3 \times 10_9$ pb, 1 cm corresponde a aproximadamente 10_6 pb (1 Mb o 1.000 kb). Sin embargo, la relación entre las unidades de mapa de ligamiento y longitud física no es lineal. Algunas regiones cromosómicas parecen ser particularmente propensos a la recombinación-llamada 'hotspots'-y la recombinación se produce con menos frecuencia durante la meiosis en los hombres que en las mujeres, en los que el genoma 'longitud vinculación' se ha estimado en 4.200 cm. Generalmente, en los seres humanos una o dos eventos de recombinación tienen lugar entre cada par de cromosomas homólogos en la meiosis I, con un total de ~ 40 a través de todo el genoma. eventos de recombinación son raros cerca de los centrómeros pero relativamente común en las regiones teloméricas.

El análisis de ligamiento

El análisis de ligamiento resultó muy valioso para el mapeo de genes en el pasado (ver Capítulo 4) Pero ahora es en gran medida redundante siguiente secuenciación completa del genoma humano y metodologías de próxima generación, aunque los principios todavía se aplican en estudios de asociación de todo el genoma. Se basa en el estudio de la segregación de la enfermedad con marcadores polimórficos de cada cromosoma-preferiblemente en grandes familias. Finalmente, un marcador se identificó que co-segrega con la enfermedad más a menudo que lo que se esperaría por azar (es decir, el marcador y la enfermedad locus están enlazados). El análisis matemático tiende a ser muy complejo, en particular si se utilizan muchos marcadores estrechamente adyacentes, como en varios análisis de ligamiento. Sin embargo, el principio subyacente es relativamente sencillo e implica el uso de relaciones de probabilidad, los logaritmos de los cuales se conocen como las puntuaciones LOD (logaritmo de las probabilidades).

LD resultados

Al estudiar la segregación de alelos en dos loci que podrían estar vinculados, se calcula una serie de relaciones de probabilidad para diferentes valores de la fracción de recombinación (θ), que van desde θ = 0 a θ = 0.5. El cociente de probabilidad en un valor dado de θ es igual a la probabilidad de los datos observados, si los loci están ligados a valor de recombinación θ, dividido por la probabilidad de los datos observados si los loci no están vinculadas (θ = 0.5). El logaritmo en base 10 de esta relación se conoce como la puntuación LOD (Z), es decir, LOD (θ) = Iniciar sesión $_{10}$ [L θ / L (0,5)]. Logaritmos se utilizan porque permiten que los resultados de diferentes familias que se suman.

Por ejemplo, una puntuación LOD (Z) de 4 a fracción de recombinación (θ) 0,05 significa que los resultados, en las familias estudiadas, indican que es 10,000 (10_4) veces más probable que los loci de la enfermedad y el marcador están estrechamente ligados (es decir, 5 cm de distancia) que que no están vinculados. Una puntuación LOD de 3 o más sería la confirmación de vinculación, dando una proporción de 1000 a 1 a favor de la vinculación; sin embargo, porque hay una probabilidad previa de sólo 1 de cada 50 que dos loci dados están vinculados, una puntuación LOD de 3 significa que la probabilidad global de que los loci están unidos es de aproximadamente 20 a 1, es decir, 1000 [× 1/50]: 1 la importancia de tomar probabilidades previas en cuenta en teoría de la probabilidad se discute en la sección sobre el teorema de Bayes (pag. 94).

1. A 'simple' Ejemplo

Considere una familia de tres generaciones en el que varios los miembros tienen un trastorno AD (Figura 7.6). A y B son alelos en un locus que se está probando para la vinculación con el locus de la enfermedad.

Para establecer si es probable que estos dos loci están vinculada, la puntuación LOD se calcula para varios valores de θ. El valor de θ que da la máxima puntuación LOD se toma como la mejor estimación de la fracción de recombinación. Esto se conoce como una método de máxima verosimilitud.

Para demostrar el principio subyacente, la puntuación LOD es calculado para un valor de θ igual a 0,05. Si θ es igual a 0,05 a continuación, los loci están unidos, en cuyo caso el gen de la enfermedad y el marcador B deben estar en el mismo cromosoma en II2, ya que ambos de estas características se han heredado de la madre. Así, en II2 se conoce la fase de ligamiento: el alelo de la enfermedad y el alelo B están vinculados. Por lo tanto la probabilidad de que III1 se verá afectada y también heredará el marcador B es igual a 0,95 (es decir, 1 - θ). Un resultado similar se obtiene para los tres miembros restantes de la sibship en la generación III, dando un valor para el numerador de $(0.95)_4$. Si los loci no están vinculados, la probabilidad de observar tanto la enfermedad y el marcador B en III1 es igual a 0,5. Un resultado similar se obtuvo para sus tres hermanos, dando un valor para el denominador de $(0,5)_4$.

Por lo tanto, la puntuación LOD para esta familia, le da un valor de θ = 0,05, es igual a $\log_{10}$ 0,954 / 0,54 = $\log_{10}$ 13,032 = 1,12. Para un valor de θ = 0, la puntuación LOD es igual a $\log_{10}$ 14 / 0,54

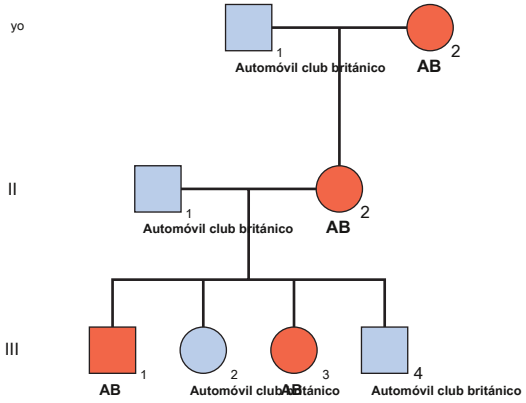


Figura 7.6 pedigrí Tres generación que muestra la segregación de un trastorno dominante autosómico y alelos (A y B) en un locus que pueden o no estar relacionado con el locus de la enfermedad.

= Iniciar sesión $_{10}$ 16 = 1,20. Para un valor de θ = 0,1, la puntuación LOD es igual a log $_{10}$ 0,94 / 0,54 = log $_{10}$ 10,498 = 1,02. Se obtiene la más alta puntuación LOD para un valor de θ es igual a 0, en consonancia con estrecha vinculación de los loci de la enfermedad y el marcador, de manera que no se ha producido la recombinación entre los dos loci en miembros de la generación III.

Para confirmar la vinculación a otras familias tendrían que ser estudiado por se obtuvo la puesta en común todos los resultados hasta una puntuación LOD de 3 o mayor. Una puntuación LOD de - 2 o menos se toma como prueba de que los loci no están ligados. Este requisito menos estricto para prueba de la no vinculación (es decir, una puntuación LOD de - 2 en comparación con 3 para prueba de ligamiento) es debido a la alta probabilidad previa de que dos loci no están ligados.

El análisis de ligamiento multipunto

resultados de la vinculación inicial usando un número limitado de marcadores serían seguidos hasta un análisis de ligamiento multipunto utilizando una serie de marcadores polimórficos conocidos para asignar a la región de la enfermedad, lo que permite el ajuste fino de la posición probable del locus de la enfermedad dentro del intervalo anteriormente definido. Un programa de ordenador sería entonces calcular la probabilidad general de la posición del locus de la enfermedad en relación con el loci marcador, y una gráfica construida de la 'ubicación puntuación' contra mapa de distancias (Figura 7.7). En este gráfico los picos representan posiciones posibles del locus de la enfermedad, con el pico más alto que es el lugar más probable. Los canales representan las posiciones de los loci marcador polimórfico.

Una vez que el intervalo más pequeño para el locus de la enfermedad se encuentra, se aplicaron métodos de mapeo físico para identificar el gen de la enfermedad (ver Capítulo 4), Aunque los métodos de secuenciación sofisticados se utilizan ahora.

Mapeo autozygosity

Esta forma de análisis de ligamiento se ha usado para mapear e identificar muchos trastornos AR raros. Autozygosity se produce cuando los individuos son homocigotos en loci particulares por descendencia de un ancestro común. En un pedigrí endogámica que contiene dos o más niños con un trastorno AR raro, es muy probable que los niños

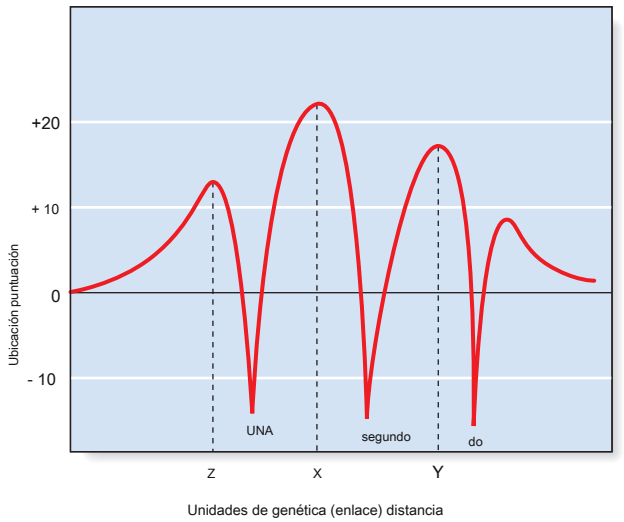


FIGURA 7.7 varios análisis de ligamiento. A, B, y C representan las conocidas relaciones de vinculación de tres loci marcador polimórfico. X, Y, y Z representan en orden descendente de probabilidad de la posición probable del locus de la enfermedad.

r homocigotos no sólo en el locus de la enfermedad pero loci también en estrechamente vinculados. Por lo tanto, todos los familiares afectados en una familia consanguínea serán homocigotos para marcadores cerca del locus de la enfermedad (Figura 7.8). Mediante la búsqueda en el genoma de las regiones de la homocigosis en los miembros afectados de una hermandad, y tal vez otros parientes afectados, se identificó sólo un pequeño número de estas regiones. Uno de ellos se puede esperar para albergar el locus de la enfermedad, y la secuenciación de genes candidatos pueden seguir adelante.

Cuando más de una sucursal de una gran familia endogámica puede ser estudiado, autozygosity es muy potente y muchos genes de enfermedades raras se han encontrado en esta forma, por ejemplo, para la pérdida de audición neurosensorial AR, varias displasias esqueléticas, y microcephalies primarios.

El desequilibrio de ligamiento

El desequilibrio de ligamiento se define formalmente como la asociación de dos alelos en loci ligados con más frecuencia de lo esperado por casualidad, y también se conoce como asociación alélica. El concepto y el término se refieren al estudio de las enfermedades en las poblaciones en vez de familias. En este último, una asociación entre alelos específicos y la enfermedad en cuestión es cierto sólo dentro de una familia individual; en una familia afectada por separado un patrón diferente de alelos, o marcadores, en el mismo locus puede mostrar asociación con la enfermedad, porque los mismos alelos son polimórficos.

La razón fundamental para el estudio de asociación alélica en poblaciones se basa en la suposición de que una mutación se produjo en un caso fundador algunas generaciones anteriormente y sigue siendo causante de la enfermedad. Si esto es cierto, el patrón de marcadores en una pequeña región cerca de la mutación se habrá mantenido por lo que constituye lo que se denomina el haplotipo fundador. Los principios subyacentes utilizados en el mapeo son los mismos que aquellos para los análisis de ligamiento en familias, siendo la diferencia el grado de relación de los individuos en estudio. En el pedigrí mostrado en la Figura 7.6 , Se obtuvo el apoyo para la vinculación del gen de la enfermedad con el alelo marcador B. Si asumimos que otros estudios confirman vinculación de estos loci, y que los alelos A y B tienen una frecuencia igual de 0,5, sería razonable esperar que el gen de la enfermedad está relacionada con el alelo A en aproximadamente el 50% de las familias y con el alelo B en el 50% restante. Si, sin embargo, se encontró el alelo de la enfermedad a estar vinculado exclusivamente con un alelo marcador particular, esto sería un ejemplo de desequilibrio de ligamiento.

La demostración de desequilibrio de ligamiento en una enfermedad en particular sugiere que la mutación que causa la enfermedad se ha producido hace relativamente poco tiempo y que el locus marcador estudiado está muy estrechamente ligado al locus de la enfermedad. Puede haber dificultades, sin embargo, en la interpretación de los datos de haplotipos que sugieren desequilibrio de ligamiento. Otras posibles razones para el desequilibrio de ligamiento incluyen: (1) el rápido crecimiento de poblaciones aisladas genéticamente que conducen a grandes regiones de asociación alélica en todo el genoma; (2) la selección, mediante el cual alelos particulares aumentar o disminuir la aptitud reproductiva; y (3) la población mezcla, donde los subgrupos de población con diferentes patrones de frecuencias de los alelos se combinan en un solo estudio. Provisión para este último problema se puede hacer mediante el uso de controles basados en la familia y el análisis de la transmisión de alelos utilizando un método llamado la prueba de transmisión / desequilibrio. Este utiliza el hecho de que los alelos transmitidos y no transmitidos desde un padre dado son pares de observaciones, y examina la transmisión preferencial de un alelo sobre el otro en todos los padres heterocigotos. El método ha sido aplicado, por ejemplo, para estudios de condiciones genéticas basadas en pares de hermanos discordantes.

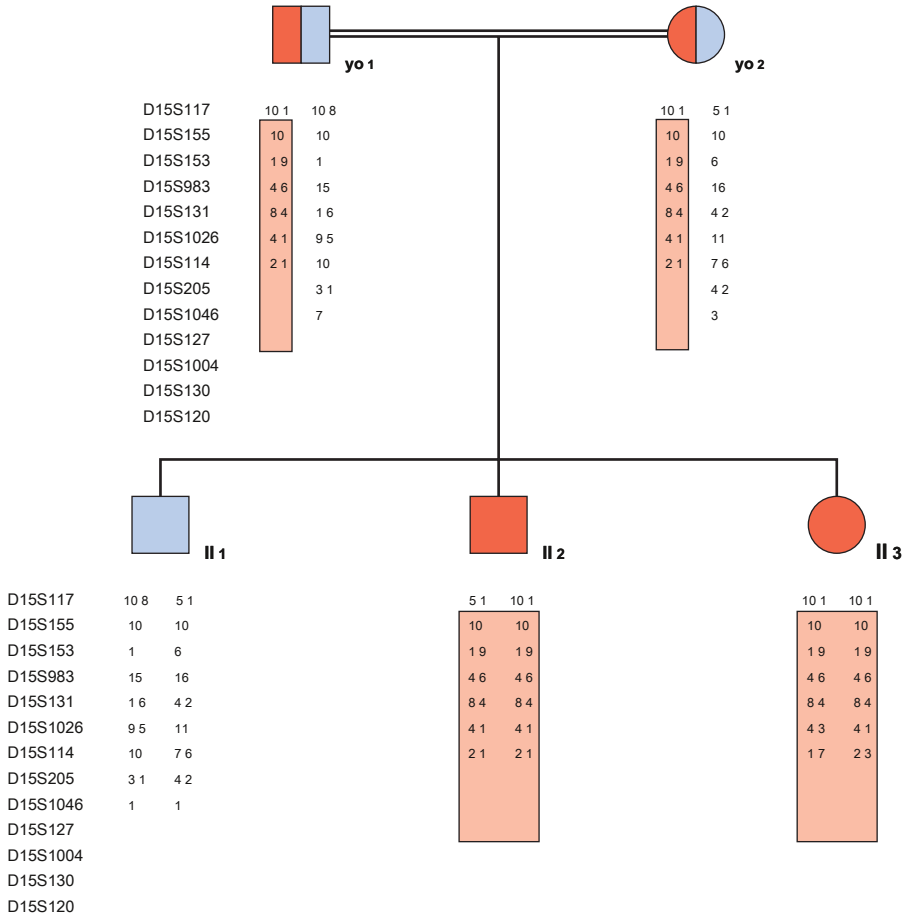


FIGURA 7.8 mapeo autozygosity en una familia con disostosis espondilocostal. El padre de I1 individuo es el hermano del abuelo de I2. La región de homozygosity se define por los marcadores D15S155 y D15S127. Una mutación en el *MESP2* gen fue posterior- mente demostrado ser la causa de disostosis espondilocostal en este pedigree.

Intervención médicos y sociales

La capacidad de la medicina moderna para que los pacientes con enfermedad grave a vivir mucho más tiempo plantea la posibilidad de que la aptitud biológica puede ser aumentado, lo que lleva a un mayor número de genes 'malos' en la sociedad, que podría añadir de manera adversa a la carga genética del futuro de la humanidad. Tales consecuencias a largo plazo por lo general no tienen ningún peso, sin embargo, y pueden en ningún caso ser compensado por un mayor uso de las pruebas genéticas prenatales, que para muchos es un foco de preocupación ética (ver capítulo 22). El debate ético es muy importante, pero vale la pena considerar los posibles efectos a largo plazo de la selección artificial favor o en contra trastornos genéticos, de acuerdo con el patrón de herencia.

Trastornos AD

Si todo el mundo con un trastorno AD se animó con éxito a no reproducir, la incidencia de ese desorden disminuiría rápidamente, con todos los casos futuros de ser el único resultado de nuevas mutaciones. Esto tendría un efecto particularmente notable en la incidencia de condiciones relativamente suaves como la hipercolesterolemia familiar, en el que la aptitud genética es cercano a 1.

Alternativamente, si se dispusiera de un tratamiento exitoso para todos los pacientes con un trastorno AD grave que en la actualidad se asocia con una marcada reducción en la aptitud genética, habría un aumento inmediato en la frecuencia del gen de la enfermedad seguido de una estabilización más gradual fuera a una nuevo nivel de equilibrio. Si, en algún momento, todos los que tienen un trastorno grave AD murieron en la infancia (f = 0), entonces la incidencia de los individuos afectados sería 2 μ. Si el tratamiento elevó el Gimnasio desde 0 a 0,9, la incidencia de los niños afectados en la siguiente generación se elevaría a 2 μ debido a las nuevas mutaciones más 1,8 μ heredado, que es igual a 3.8 μ. Finalmente se alcanzaría un nuevo equilibrio, momento en el cual la incidencia de la enfermedad se habría multiplicado por diez a 20 μ. Esto se puede calcular con relativa facilidad con la fórmula μ = [I (1 - f)] / 2 (pag. 86), Que también se puede expresar como I = 2 μ / (1 - f). El resultado neto sería que la proporción de niños afectados que murió sería menor (de 100% a 10%), pero el número total de afectados sería mucho mayor, aunque el número real que murió de la enfermedad se mantendría sin cambios en el 2 μ.

Trastornos AR

En contraste con un trastorno AD, la selección artificial frente a una condición AR tendrá sólo un efecto muy lento. La razón de esta diferencia es que en condiciones AR mayoría de los genes en una población están presentes en los heterocigotos sanos que no se verían afectados por las medidas de selección. Se puede demostrar que si hay selección completa contra un trastorno de AR, de manera que no hay homocigotos reproducen, el número de generaciones (n) requeridos para la frecuencia del alelo para cambiar de q_0 para q_{norte} es igual a $1 / q_{norte} - 1 / q_0$. Por lo tanto, para una condición con una incidencia de aproximadamente 1 en 2000 y un alelo frecuencia de aproximadamente 1 en 45, si todos los pacientes afectados se abstuvieron de reproducción, entonces sería tomar más de 500 años (18

generaciones) para reducir la incidencia de la enfermedad a la mitad, y más de 1200 años (45 generaciones) para reducir la frecuencia de genes por medio, suponiendo un tiempo medio de generación de 27 años.

Consideremos ahora la situación opuesta, donde la selección opera en contra de un trastorno AR grave es relajado debido a la mejora en el tratamiento médico. Los individuos más afectados llegarán a la vida adulta y transmitir el alelo mutante a su descendencia. El resultado será que la frecuencia del alelo mutante se incrementará hasta que se alcanza un nuevo equilibrio. Utilizando la fórmula μ = I (1 - f), se puede demostrar que, cuando el nuevo equilibrio se alcanzó eventual, un aumento en la aptitud 0-0,9 habrá dado como resultado un aumento de diez veces en la incidencia de la enfermedad.

Trastornos recesivo ligado al X

Aquí es necesario tener en cuenta el hecho de que una gran proporción de los genes relevantes están presentes en las mujeres portadoras del todo saludables, que a menudo no son conscientes de su estado de portador. Para una condición muy seria, como la distrofia muscular de Duchenne (pag. 281), Con la aptitud igual a 0 en los varones afectados, la selección no tendrá ningún efecto a menos que las mujeres portadoras elegir limitar sus familias. Si todas las mujeres portadoras No se ha optado tener hijos, la incidencia se reduce en dos tercios (es decir, de 3 μ a μ).

Es más plausible, el tratamiento eficaz de estos trastornos puede resultar en un aumento constante en la incidencia de la enfermedad. Por ejemplo, un aumento de la aptitud de 0 a 0,5 dará lugar a una duplicación de la incidencia de la enfermedad en el momento se ha establecido un nuevo equilibrio. Esto se puede calcular usando la fórmula μ = [yo METRO(1 - f)] / 3 (pag. 86).

Conclusión

En realidad, es muy difícil predecir el impacto a largo plazo de la intervención médica en la incidencia y la carga de las enfermedades genéticas. Si bien es cierto que las mejoras en el tratamiento médico podría dar lugar a un aumento de la carga genética en las generaciones futuras, es también posible que las terapias exitosas aliviará la carga global de estos trastornos en términos de sufrimiento humano. Algunos de estos argumentos aplicados a otros desarrollos médicos importantes, tales como la inmunización y el descubrimiento de la insulina y antibióticos, que han tenido consecuencias financieras inconmensurables en términos de la industria farmacéutica, así como contribuir a una población que envejece. En última instancia, cómo la sociedad hace frente a estos avances y retos proporciona una medida de la civilización.

OTRAS LECTURAS

Allison, CA, 1954. protección que ofrece el rasgo de células falciformes contra la infección palúdica subterciana. BMJ 1, 290-294.

Un artículo de referencia que proporciona una clara evidencia de que el rasgo de células falciformes proporciona protección contra la parasitemia por malaria por P. falciparum.

Emery, AEH, 1986. Metodología en genética médica, segunda ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Un manual útil de la genética de poblaciones básicos y los métodos matemáticos para analizar los resultados de los estudios genéticos.

Francomano, CA, McKusick, VA, Biesecker, LG, eds, 2003. Los estudios de genética médica en los Amish: perspectiva histórica. A.m. J. Med. Gineta. C Semin. Medicina. Gineta. 121, 1-4.

Hardy, GH, 1908. proporciones mendelianas en una población mixta. Ciencias 28, 49-50.

Una breve carta en la que Hardy señaló que en un gran apareamiento al azar 'personajes' población dominante no aumentaría a expensas de los recesivos.

Khoury, MJ, Beaty, TH, Cohen, BH, 1993. Fundamentos de epidemiología genética. Oxford University Press, Nueva York.

Un libro de texto integral de la genética de poblaciones y sus áreas de solapamiento con la epidemiología.

Ott, J., 1991. Análisis de ligamiento genético humano. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Una explicación matemática detallada de análisis de ligamiento.

Vogel, F., Motulsky, AG, 1997. Genética Humana, problemas y enfoques, tercera ed. Springer, Berlín.

El libro de texto definitivo de la genética humana con una amplia cobertura de los aspectos matemáticos.

ELEMENTOS

1 Según el principio de Hardy-Weinberg, el pariente proporciones de los posibles genotipos en un locus particular se mantienen constantes de una generación a la siguiente.

2 Los factores que pueden perturbar el equilibrio de Hardy-Weinberg son apareamiento no aleatorio, mutación, selección a favor o en contra de un genotipo particular, el tamaño pequeño de la población, y la migración.

3 Si un trastorno autosómico recesivo está en equilibrio de Hardy-Weinberg el equilibrio, la frecuencia portadora se puede estimar mediante la duplicación de la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad.

4 La tasa de mutación de un trastorno autosómico dominante puede medirse directamente mediante la estimación de la proporción de nuevas mutaciones entre todos los miembros de una generación. Las estimaciones indirectas de las tasas de mutación se pueden hacer usando la fórmula:

a. = [I (1 - f)] / 2 para la herencia autosómica dominante
segundo. = I (1 - f) para la herencia autosómica recesiva
do. = [yo METRO(1 - f)] / 3 para la herencia recesiva ligada a X.

5 trastornos monogénicos lo contrario raras pueden mostrar un alto de incidencia en una población pequeña a causa de un efecto fundador junto con aislamiento genético.

6 Cuando un grave trastorno autosómico recesivo tiene una relativamente alta incidencia en una población grande, es probable debido a la ventaja heterocigótica.

7 loci estrechamente adyacentes en el mismo cromosoma están considerado como ligado si los genes en estos loci se segregan juntos durante más de 50% de meioses. La fracción de recombinación (θ) indica con qué frecuencia se separaron dos de tales genes (recombinarse) en la meiosis.

8 El logaritmo de la odds puntuación (LOD) es un matemático indicación de la probabilidad relativa de que dos loci están vinculados. Una puntuación LOD de 3 o superior se toma como confirmación de la vinculación.

9 El principio de autozygosity (o homozygosity) cartografía ha facilitado el descubrimiento de muchos genes para trastornos autosómicos recesivos.

Capítulo 8

Cálculo del riesgo

En cuanto a las leyes de la matemática se refieren a la realidad,
no son ciertas; y por lo que son
cierto, no se refieren a la realidad.
ALBERT EINSTEIN

Uno de los aspectos más importantes de asesoramiento genético (capítulo 21) Es la provisión de una figura de riesgos, a menudo referido como **reaparición** riesgo. La estimación del riesgo de recurrencia por lo general requiere una cuidadosa consideración y toma en cuenta:

1. El diagnóstico, su modo de herencia, y los datos epidemiológicos relacionados con la historia natural (por ejemplo, la edad de inicio)
2. Análisis de la genealogía de la familia
3. Los resultados de las pruebas, que pueden incluir los estudios de ligamiento utilizando marcadores de ADN o análisis de la mutación negativa, y los datos clínicos de las investigaciones estándar

A veces, la provisión de una cifra de riesgo puede ser muy fácil, pero un sorprendente gran número de factores que complican surgir que hacen que el cálculo muy difícil. Por ejemplo, la madre de un niño que es un caso aislado de un trastorno recesivo ligado al sexo podría muy razonable desear saber el riesgo de recurrencia para su próximo hijo. Esta es una pregunta muy simple, pero la solución puede ser lejos de ser sencilla, como se verá más adelante en este capítulo.

Antes de continuar, es necesario aclarar lo que entendemos por **probabilidad** y revisar las diferentes formas en que se puede expresar. La probabilidad de un **resultado puede ser definida como el número o, más correctamente, el proporción de** veces que se produce en una gran serie de eventos. Convencionalmente, la probabilidad se indica como una proporción de 1, de modo que una probabilidad de 0 implica que nunca será observó un resultado, mientras que una probabilidad de 1 implica que siempre va a ser observado. Por lo tanto, una probabilidad de 0,25 indica que, en promedio, se observó un resultado o evento en particular en 1 en 4 ocasiones, o 25%. La probabilidad de que no se producirá el resultado es 0,75, que también se puede expresar como 3 oportunidades de cada 4, o 75%. Alternativamente, esta **probabilidad se podría expresar como posibilidades de 3 a 1** *en contra,*

o 1 a 3 *a favor* **del resultado particular que está siendo observado. En este capítulo, se** utilizan cuando sea posible fracciones ya que estos tienden a ser entendida más fácilmente que las proporciones de 1 expresan como decimales.

Teoría de probabilidad

Para el cálculo de los riesgos genéticos es necesario tener un conocimiento básico de la teoría de la probabilidad. Esto se discutirá la medida en que es relevante para el asesoramiento genético.

La ley de adición y multiplicación

Al considerar la probabilidad de dos eventos o resultados diferentes, es esencial para aclarar si son mutuamente excluyentes o independiente. Si los eventos son mutuamente excluyentes,

entonces la probabilidad de que *ya sea* **uno u otro ocurrirá es igual a la suma de sus probabilidades individuales. Esto se conoce como la ley de adición.**

No obstante, si dos o más eventos o resultados son independientes, entonces la **probabilidad de que** *ambos* **la primera y la segunda ocurrirá es igual a la producto de** sus probabilidades individuales. Esto se conoce como la **la ley de la multiplicación.**

Como un simple ejemplo de estas leyes, considere los padres que han **emprendido su primer embarazo. La probabilidad de que el bebé será** *ya sea* **un nino** *o* **una** chica es igual a 1, es decir, 1/2 + 1/2. Si no se encuentra la madre en la ecografía a **estar llevando gemelos que no son idénticos, entonces la probabilidad de que** *ambos* **el** primero
***y* el segundo gemelo serán chicos es igual a 1/4, es decir, media × 1/2.**

Teorema de Bayes

Teorema de Bayes, primero ideado por el reverendo Thomas Bayes (1702-1761) y publicado después de su muerte en 1763, es ampliamente utilizado en el asesoramiento genético. Esencialmente se proporciona un método muy valioso para la determinación de la probabilidad global de un evento o resultado, tales como estado de portador, teniendo en cuenta todas las posibilidades iniciales (por ejemplo, portador o no portador) y luego modificando o 'acondicionado' éstos mediante la incorporación de información, tal como resultados de pruebas o información de pedigrí, que indica cuál es la más probable. Por lo **tanto, el teorema combina la probabilidad de que un evento** *será* **ocurrir con la probabilidad de que** *no lo hará* **ocurrir. El teorema estaba bastante inactivo durante mucho tiempo, pero** se ha empleado con entusiasmo por los genetistas. En los últimos años su simplicidad y utilidad se han reconocido en muchos otros campos; por ejemplo, el trabajo legal, informática y análisis en los datos estadísticos que ha llegado realmente la mayoría de edad.

La probabilidad inicial de cada evento se conoce como su **probabilidad previa,** y se basa en ancestral o **la información anterior.**
Las observaciones que modifican estas probabilidades previas permiten **probabilidades condicionales** estar determinado. En el consejo genético éstos se basan generalmente en número de descendientes y / o los resultados de las pruebas. Esto es **posterior de la información.** La probabilidad resultante para cada evento o resultado se conoce como su **probabilidad conjunta.** La probabilidad final para cada acontecimiento se conoce como su

posterior o probabilidad relativa y se obtiene dividiendo la probabilidad conjunta para ese evento por la suma de todas las probabilidades conjuntas.

Este no es un concepto fácil de entender! Para hacerlo más fácil, considero un **pedigrí con dos machos, me** $_3$ **y II** $_1$**, que tiene un trastorno recesivo ligado al sexo (** Figura 8.1 **). La hermana, II** $_2$**, de uno de estos hombres desea conocer la probabilidad de que sea un portador. Su madre,** $_2$**, debe ser un portador porque tiene tanto un** hermano afectado y un hijo afectado (es decir, que es una **obligar**

portador). Por lo tanto, la probabilidad a priori de que II $_2$ **es un portador es igual a 1/2. Del mismo modo, la probabilidad a priori de que II** $_2$ **no es portadora es igual a 1/2.**

El hecho de que la Segunda $_2$ **ya tiene tres hijos sanos deben ser tomados en** consideración, ya que esto hace que sea intuitivamente en lugar

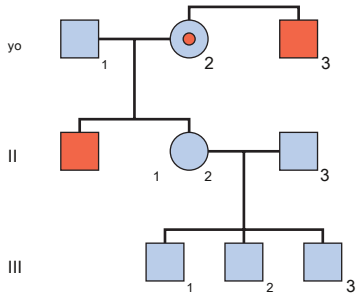


FIGURA 8.1 Pedigrí mostrando ligada al sexo, herencia recesiva. Cuando se calcula la probabilidad de que la Segunda $_2$ es un portador, es preciso proceder a tomar en cuenta sus tres hijos no afectados.

poco probable que ella es portadora. El teorema de Bayes proporciona una manera de cuantificar esta intuición. Estas tres hijos sanos proporcionan información posterior. La probabilidad condicional de que II $_2$ tendrá tres hijos sanos si es portadora es 1/2 × 1/2 × 1/2, que es igual a 1/8. Estos valores se multiplican, ya que son eventos independientes, en que la salud de un hijo no está influenciada por la salud de su hermano (s). La probabilidad condicional de que II $_2$ tendrá tres hijos sanos si ella no es portadora es igual a 1.

Esta información ya está incorporado en un cálculo bayesiano (Tabla 8.1). A partir de esta tabla, la probabilidad posterior de que la Segunda $_2$ es portadora es igual a 1/16 / (1/16 + 1/2), que reduce a 1/9. Del mismo modo la probabilidad posterior de que II $_2$ no es portadora es igual a 1/2 / (1/16 + 1/2), que reduce a 8/9. Otra forma de obtener estos resultados es considerar que las probabilidades de II $_2$ ser un portador frente a no ser portador se 01/16 a 01/02 (es decir, 1 a 8, que es igual a 1 en 9). Por lo tanto, teniendo en cuenta el hecho de que la Segunda $_2$ tiene tres hijos sanos, hemos podido para reducir su riesgo de ser portador de 1 en 2 a 1 a 9.

Por ahora el uso del teorema de Bayes debe ser un poco más claro. Recuerde que el enfoque básico es la elaboración de una tabla que muestra todas las posibilidades (por ejemplo, portador, no un portador), a continuación, establecer el fondo de riesgo (antes) para cada posibilidad, junto determinar la probabilidad (posibilidad condicional) que ciertos eventos observados (por ejemplo, niños sanos) habrían ocurrido si cada posibilidad fuera cierta, entonces se resuelve la probabilidad combinada (conjunta) para cada posibilidad, y, finalmente, llegar a pesar hasta cada una de las probabilidades conjuntas para calcular la probabilidad exacta (posterior) para cada uno de los originales posibilidades. Aquí hay más ejemplos.

Autosómico dominante de herencia

Para alguien con un trastorno autosómico dominante, el riesgo de que cada uno de sus hijos heredarán el gen mutante es igual a 1 en 2. Este será el caso si el individuo afectado hereda el desorden de un padre o desarrolló la condición

Tabla 8.1 El cálculo bayesiano para la Segunda $_2$ en Figura 8.1

Probabilidad	II $_2$ Es un portador	II $_2$ No es un portador
Anterior	1/2	1/2
Condicional		
Tres hijos sanos	(1/2) $_3$ = 1/8	(1) $_3$ = 1
Articulación	1/16	1/2 (= 8/16)
Expresado como odds	1 a	8
Posterior	1/9	8/9

como resultado de una nueva mutación. Por lo tanto la provisión de riesgos para los trastornos que muestran la herencia autosómica dominante suele ser sencillo, siempre y cuando hay un historial familiar clara, la afección se caracteriza por ser totalmente penetrante, y hay un medio confiable para el diagnóstico de heterocigotos. Sin embargo, si la penetrancia es incompleta o hay un retraso en la edad de inicio a fin de que los heterocigotos no siempre pueden ser diagnosticados, el cálculo del riesgo se vuelve más complicado. Dos ejemplos ilustran los problemas que pueden surgir.

La penetrancia reducida

Un trastorno se dice que muestran **penetrancia reducida** cuando claramente se ha demostrado que las personas que debe poseer el gen anormal, que por análisis de pedigrí debe ser obligatoriamente heterocigotos, muestran absolutamente ninguna manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, si alguien que fue afectado en absoluto tenía tanto un padre y un hijo con el trastorno autosómico dominante mismo, esto sería un ejemplo de **no penetrancia.**

La penetrancia es generalmente citado como un porcentaje (por ejemplo, 80%) o como una proporción de 1 (por ejemplo, 0,8). Esto implicaría que el 80% de todos los heterocigotos expresan la condición de alguna manera.

Para una condición que muestra penetrancia reducida, el riesgo de que el niño de un individuo afectado se verá afectada es igual a 1/2, es decir, la probabilidad de que el niño herede el alelo mutante, × P, la proporción de heterocigotos que se ven afectados. Por lo tanto, para un trastorno como retinoblastoma hereditario, un tumor ojo embrionario (pag. 182), Que muestra la herencia dominante en algunas familias con una penetrancia de P = 0,8, el riesgo de que el niño de un padre afectado desarrollará un tumor es igual a 1/2 × 0.8, que es igual a 0,4. Un cálculo más difícil se presenta cuando se busca un riesgo para el futuro hijo de alguien que es saludable, pero cuyo padre tiene, o había, un trastorno autosómico dominante que muestra una penetrancia reducida (Figura 8.2). Supongamos la penetrancia, P, es igual a 0,8. Cálculo del riesgo de que III $_1$ se verá afectado puede abordarse de dos maneras. La primera implica simplemente un poco de lógica. El segundo utiliza el teorema de Bayes.

1. Imaginemos que yo $_2$ 10 hijos. En promedio, cinco niños heredará el gen, sino porque P = 0,8, sólo cuatro se verán afectados (Figura 8.3). Por lo tanto, seis de los 10 niños no se verán afectados, uno de los cuales tiene el alelo mutante, con los cinco restantes que tiene el alelo normal. II $_1$ no se ve afectada, por lo que hay una probabilidad de 1 en 6 que es, de hecho, un heterocigoto. En consecuencia, la probabilidad de que III $_1$ será tanto heredar el gen mutante y ser afectados es igual a 1/6 × 1/2

 × P, que es igual a 1/15 si P es 0,8.
2. Ahora consideremos II $_1$ en Figura 8.2 . La probabilidad a priori de que ella es un heterocigoto es igual a 1/2. Del mismo modo, el antes

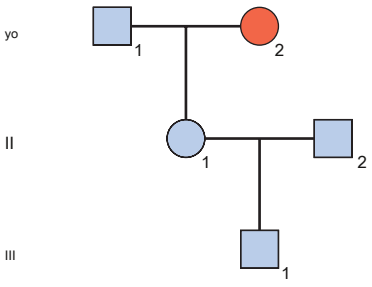


FIGURA 8.2 yo $_2$ tiene un trastorno autosómico dominante que muestra penetrancia reducida. La probabilidad de que III $_1$ se verá afectada tiene que tener en cuenta la posibilidad de que su madre (II $_1$) es un heterocigoto no penetrante.

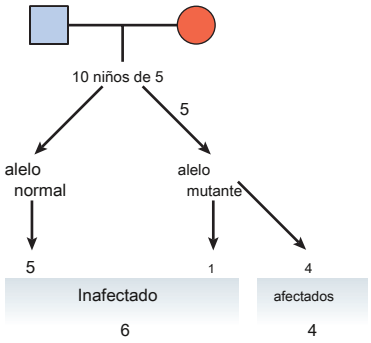


FIGURA 8.3 genotipos y fenotipos esperados en 10 niños nacidos de un individuo con un trastorno autosómico dominante con penetrancia igual a 0,8.

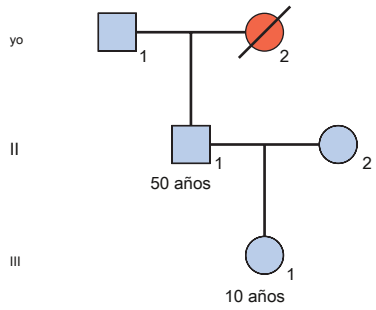


Figura 8.4 yo 2 tenía un trastorno autosómico dominante que muestra la edad tardía de inicio. Al calcular la probabilidad de que III 1 desarrollará el trastorno, es necesario determinar la capacidad que proble- II 1 es un heterocigoto que no se ve afectada aún clínicamente.

probabilidad de que ella no es un heterocigoto es igual a 1/2. Ahora una mesa bayesiano puede ser construido para determinar cómo estas probabilidades a priori son modificados por el hecho de que la Segunda 1 No es afectado (Tabla 8.2).

La probabilidad posterior de que II 1 es un heterocigoto es igual a 1/2 (1 - P) / [1/2 (1 - P) + 1/2], que se reduce a [1 - P / 2 - PAG]. Por lo tanto, el riesgo de que III 1 será tanto heredar el alelo mutante y ser iguales afectados (1 - P / 2 - PAG) × 1/2 × P, que se reduce a [(P - PAG 2) / (4 - 2P)]. Si P es igual a 0,8, esta expresión es igual a 1/15 o 0.067.

Mediante la sustitución de diferentes valores de P en la expresión anterior, se puede demostrar que el riesgo máximo para III 1 ser afectado es igual a 0,086, aproximadamente 1/12, que se obtiene cuando P es igual a 0,6. Esta cifra máxima de riesgo se puede utilizar cuando se aconseja a las personas en riesgo de trastornos autosómicos de inicio tardío con penetrancia reducida y que tienen un abuelo afectado y los padres no afectados.

Retraso en Edad de Inicio

Muchos trastornos autosómicos dominantes no presentan hasta bien en la vida adulta. miembros sanos de familias en las que estos trastornos se segregándose menudo desean saber si ellos mismos se desarrollarán la enfermedad y / o transmitirla a sus hijos. Los riesgos de estos individuos se pueden calcular de la siguiente manera.

Considere una persona que ha muerto con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Huntington (Figura 8.4). Este es un trastorno autosómico dominante de aparición tardía. El hijo de la Primera 2 es completamente sanos a la edad de 50 años y desea conocer la probabilidad de que su hija de 10 yearold, III 1, desarrollará la enfermedad de Huntington en su vida posterior. En esta condición, los primeros síntomas aparecen generalmente entre las edades de 30 y 60 años, y aproximadamente el 50% de todos los heterocigotos muestran signos de la edad de 50 años (Figura 8.5). Para responder a la pregunta sobre el riesgo a III 1, primero es necesario para calcular el riesgo de II 1 (si III 1 estaba preguntando por su propia cuenta y riesgo, su padre podría ser referido como el consultand ficticio). La probabilidad de que II 1 ha heredado el gen, dado

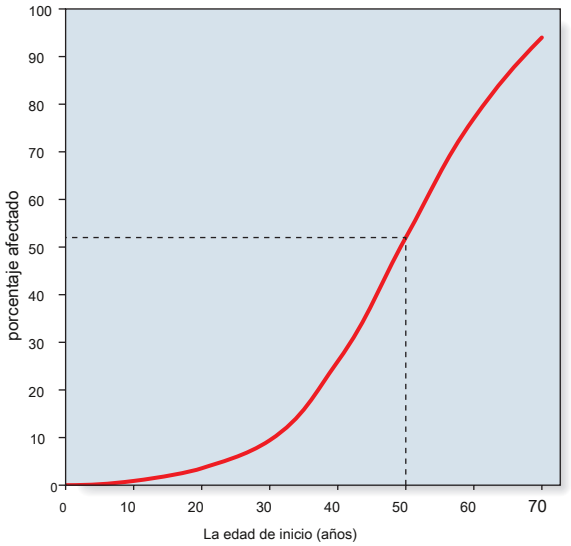


FIGURA 8.5 Gráfico que muestra la edad de inicio en el año de expresión clínica en los heterocigotos enfermedad de Huntington. signos clínicos, aproximadamente un 50% muestran síntomas o por la edad de 50 años. (*Los datos de Newcombe RG 1981 Una tabla de vida de aparición de la enfermedad de Huntington. Ann Hum Genet. 45: 375-385)*

que no muestra signos de la enfermedad, puede ser determinada por un simple cálculo bayesiano (Tabla 8.3). La probabilidad posterior de que II 1 es heterocigoto es igual a 1/4 / (1/4 + 1/2), que es igual a 1/3. Por lo tanto, la probabilidad a priori de que su hija III 1 se han heredado el trastorno es igual a 1/3 × 1/2, o 1/6.

Hay una tentación al hacer los cálculos de este tipo a la conclusión de que el riesgo global para la Segunda 1 siendo simplemente un heterocigoto es igual a 1/2 × 1/2, es decir, la probabilidad previa que va a haber heredado los tiempos gen mutante La probabilidad de que una

Tabla 8.2 El cálculo bayesiano para la Segunda 1 en Figura 8.2

Probabilidad	II 1 es heterocigota	II 1 No es heterocigota
Anterior	1/2	1/2
Condicional		
No se ve afectado 1 - PAG		1
Articulación	Un medio (1 - PAG)	1/2

Tabla 8.3 El cálculo bayesiano para la Segunda 1 en Figura 8.4

Probabilidad	II 1 es heterocigota	II 1 No es heterocigota
Anterior	1/2	1/2
Condicional		
No se ve afectado a la edad de 50 años	1/2	1
Articulación	1/4	1/2

heterocigoto no se verá afectado a la edad de 50 años, dando un riesgo de 1/4. Esto es correcto en la medida en que da la probabilidad conjunta para este resultado posible, pero no tiene en cuenta la posibilidad de que la Segunda $_1$ No es un heterocigoto. Considere la posibilidad de que me $_2$ tiene cuatro hijos. En promedio, dos heredarán el alelo mutante, uno de los cuales se verán afectados por la edad de 50 años. Los dos niños restantes no heredarán el alelo mutante. En el momento en que estos niños han crecido y llegado a la edad de 50 años, se verá afectada en una media y tres no lo hará. Por lo tanto, en promedio, un tercio de la descendencia sana de 50 años de edad, de lo $_2$ será heterocigotos. Por lo tanto el riesgo correcta para II $_1$ es 1/3 y 1/4 no.

La herencia autosómica recesiva

Con una condición autosómica recesiva, la biológico los padres de un niño afectado son ambos heterocigotos. Aparte de no revelada no paternidad y la inseminación de donantes, hay dos posibles excepciones, ambos de los cuales son muy raras. Estas surgen cuando sólo uno de los padres es un heterocigoto, en cuyo caso un niño puede verse afectada si cualquiera de una nueva mutación se produce en el gameto heredado del otro padre, o disomía uniparental se produce resulta en el niño heredar dos copias del alelo mutante de los padres heterocigotos (pag. 77). A efectos prácticos, generalmente se asume que ambos padres de un niño afectado son portadores.

Los riesgos de soporte para la familia extensa

Cuando ambos padres son heterocigotos, el riesgo de que cada uno de sus hijos se verán afectados es de 1 en 4. En promedio tres de sus cuatro hijos no se verán afectados, de los cuales, en promedio, dos serán portadores (Figura 8.6). Por lo tanto, la probabilidad de que el hermano sano de una persona con un trastorno autosómico recesivo será portadora es igual a 2/3. riesgos portadores se pueden derivar de otros miembros de la familia, a partir de la suposición de que ambos padres de un niño afectado son portadores (Figura 8.7). Al calcular los riesgos de herencia autosómica recesiva el principio subyacente es el de establecer la probabilidad de que cada padre de familia preocupado es un portador, y luego multiplicar el producto de estas probabilidades por 1/4, siendo este el riesgo de que cualquier niño nacido de dos portadores se verá afectada . Por lo tanto, en Figura 8.7 , Si la hermana, III $_3$, del niño afectado fue a casarse con su primo hermano, III $_4$, la probabilidad de que su primer bebé se vería afectada sería igual a 2/3 × 1/4 × 1/4, es decir, la probabilidad de que

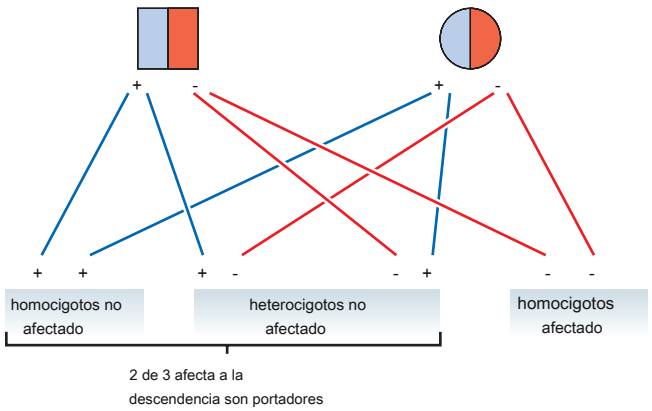


FIGURA 8.6 Posibles genotipos y fenotipos en la descendencia de padres que son portadores de una orden dis- autosómica recesiva. En promedio, dos de tres hijos sanos son portadores.

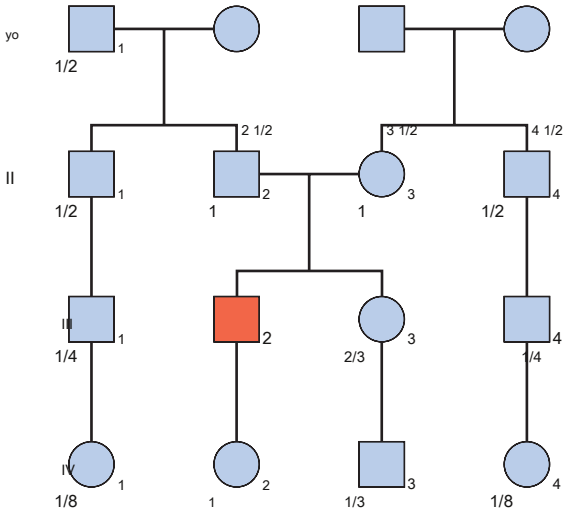


FIGURA 8.7 La herencia autosómica recesiva. Las probabilidades de que varios miembros de la familia son portadores se indican como fracciones.

III $_3$ es un veces portadores la probabilidad de que III $_4$ es un veces portadores la probabilidad de que se verá afectado un niño de dos portadores. Esto da un riesgo total de 1/24.

Si esta misma hermana, III $_3$, era casarse con una persona sin relación sana, la probabilidad de que su primer hijo se vería afectada sería igual a 2/3 × 2pq × 1/4, es decir, la probabilidad de que III $_3$ es un veces portadoras de la frecuencia portadora en la población general (pag. 86) veces la probabilidad de que se ve afectada a un niño de dos portadores. Para una condición como la fibrosis quística, con una incidencia de la enfermedad de aproximadamente 1 en 2500, q $_2$ =

1/2500 y por lo tanto q = 1/50 y por lo tanto 2pq = 1/25. Por lo tanto el riesgo final sería 2/3 × 1/25 × 1/4, o 1 en 150.

Modificación de un portador de riesgos mediante el análisis de mutación

el cribado neonatal para la fibrosis quística se ha introducido en el Reino Unido después de los estudios piloto (pag. 151). Alrededor de 2000 mutaciones diferentes se han identificado en el gen de la fibrosis quística, de modo que la detección de portadores por análisis de mutación del ADN no es sencillo. Sin embargo, una prueba relativamente sencilla se ha desarrollado para las mutaciones más comunes, que permite a alrededor del 90% de todas las compañías de origen europeo occidental a detectar. ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo sano que no tiene antecedentes familiares de la fibrosis quística, y que prueba negativa en la pantalla mutación común, es un portador?

se obtiene la respuesta, una vez más, mediante la elaboración de una sencilla tabla de bayesiano (Tabla 8.4). La probabilidad a priori que este miembro sano de la población general es un portador es igual a 1/25; Por lo tanto, la probabilidad a priori de que él o ella no es portadora es igual a 24/25. Si esta persona es portadora, entonces el

Tabla 8.4 Tabla bayesiano para la fibrosis quística Portador de Riesgo Común, si la mutación de la pantalla es negativo

Probabilidad	No es un portador de portadora	
Anterior	1/25	24/25
Condicional		
resultado normal en la detección de mutaciones comunes	0.10	1
Articulación	1/250	24/25

probabilidad de que la prueba de mutación común será normal es 0.10, ya que sólo el 10% de los portadores no tienen una mutación común. La probabilidad de que alguien que no es portadora tendrá un resultado de la prueba mutación común normal es de 1.

Esto da una probabilidad conjunta para ser portador de 1/250 y por no ser un portador de 24/25. Por lo tanto la probabilidad posterior de que este individuo es un portador es igual a 1/250 / (1/250 + 24/25), que es igual a 1/241. Por lo tanto, el resultado normal en las pruebas de mutación común ha reducido el riesgo portadora de 1/25 a 1/241.

Recesivo ligado al sexo Herencia

Entre los trastornos mendelianos este patrón de herencia tiende a generar los cálculos de riesgo más complicados. En condiciones graves ligados al sexo, los hombres afectados son a menudo incapaces de tener sus propios hijos. En consecuencia, estas condiciones se transmiten por lo general sólo por mujeres portadoras sanas. El portador de un trastorno recesivo ligado al sexo transmite el gen en promedio a la mitad de sus hijas, que por lo tanto son portadores, y a la mitad de sus hijos que será por lo tanto afectada. Si un varón afectado tiene hijos, que transmitirá su cromosoma Y a todos sus hijos, que no se verán afectadas, y su cromosoma X a todas sus hijas, que serán portadoras (Figura 8.8). Un ejemplo de cómo el nacimiento de los hijos no afectados a un posible portador de una ligados al sexo trastorno ocasiona una reducción de su riesgo portadora ya se ha discutido en la introducción al teorema de Bayes (pag. 94). Aquí tenemos en cuenta dos factores adicionales que pueden complicar el cálculo de riesgo en las enfermedades recesivas ligadas al sexo.

El caso aislado

Si una mujer tiene sólo un hijo afectado, a continuación, en ausencia de una historia familiar positiva hay tres posibles maneras en que esto puede haber ocurrido.

1. La mujer es portadora del alelo mutante, en cuyo caso existe el riesgo de que un medio se verá afectado ningún futuro hijo.
2. El desorden en el hijo se presentó debido a una nueva mutación que se produjo durante la meiosis en el gameto que condujo a su concepción. El riesgo de recurrencia en esta situación es insignificante.
3. La mujer es una **mosaico gonadal** (pag. 76) Para la mutación que se produjo en una división mitótica temprana durante su propio desarrollo embrionario. El riesgo de recurrencia será igual a la proporción de los óvulos que llevan el alelo mutante (es decir, entre 0% y 50%).

Puede ser muy difícil distinguir entre estas tres posibilidades menos que las pruebas fiables están disponibles para la detección de portadores (que es cada vez más el caso con el análisis molecular moderna). Si se encuentra una mujer para ser un portador, entonces el cálculo del riesgo es sencillo. Si las pruebas indican que no es portadora, el riesgo de recurrencia es probablemente baja, pero no insignificante debido a la posibilidad de **mosaicismo gonadal.**

Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne (DMD; pag. 281), Se ha estimado que entre las madres de casos aislados aproximadamente dos tercios son portadores, 5% a 10% son mosaicos gonadales, y en el 25% y el 30% restante el trastorno ha surgido como una nueva mutación en la meiosis.

Dejando de lado el factor de complicación de mosaicismo gonadal, el cálculo del riesgo en el contexto de un caso aislado (Figura 8.9) Es posible, pero puede requerir un cálculo del riesgo de una **consultand ficticia** dentro del pedigrí, así como teniendo en cuenta la **tasa de mutación,** o μ. Para una comprensión más completa de μ, el estudiante se hace referencia a uno de los textos más detallados que figuran al final del capítulo.

La incorporación de prueba de portador Resultados

Cuando el análisis de mutación no está disponible pruebas bioquímicas pueden ayudar en la detección de portadores de trastornos recesivos ligados al sexo. Por desgracia, a menudo se superponen en los valores obtenidos para los controles y las mujeres se sabe que son portadores obligados. A pesar de un resultado anormal en un portador potencial sugiere que es probable que sea un portador, un resultado normal de la prueba no excluye una mujer de ser portadora. Considere el ejemplo de la DMD.

En DMD el nivel de creatina quinasa en suero se eleva en aproximadamente dos de cada tres portadores obligados (ver Figura 11.2 ; pag. 145). Por lo tanto, si un posible portador tal como II_2 en Figura 8.1

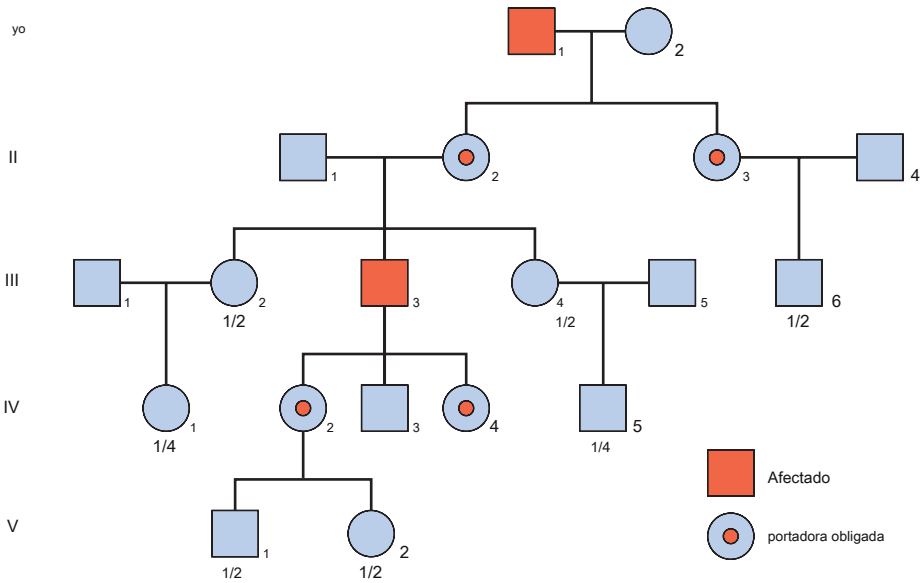


FIGURA 8.8 Las probabilidades de parientes varones siendo afectados y parientes femeninos ser portadores de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X. Todas las hijas de un varón afectado son portadores obligados.

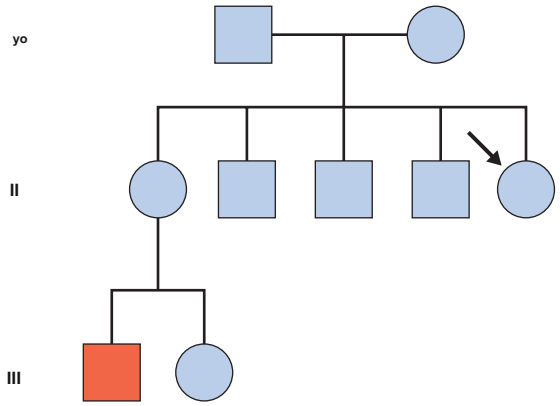


FIGURA 8.9 En este pedigrí III 1 se ve afectado por distrofia cular Mus- y es un caso aislado (es decir, no hay ninguna historia de la condición en la familia más amplia). El consultante, II 5 (*flecha),* desea saber si está en riesgo de tener hijos afectados. Para calcular su riesgo, el riesgo de que su madre, 2, se se calcula primero un portador; esto requiere la consideración de la tasa de mutación, μ. yo 2 es el *consultand ficticia* en este escenario.

se encontró que tienen un nivel normal de la creatina quinasa, esto proporcionaría un mayor apoyo para ella no ser portadora. Por consiguiente, el resultado de la prueba proporciona una probabilidad condicional, que se incluye en un nuevo cálculo bayesiano (Tabla 8.5). La probabilidad posterior de que II 2 es portadora es igual a 1/48 / (1/48 + 1/2), o 1/25. En consecuencia, tomando en cuenta en primer lugar tres hijos sanos de esta mujer, y el segundo la normalidad resultado de la prueba de la creatina quinasa, ha sido posible para reducir su riesgo portadora de 1 en 2 a 1 a 9 y luego a 1 en 25.

El uso de marcadores ligados

Hoy en día, para la mayoría de los trastornos de un solo gen análisis de la secuencia es posible si no siempre rutina. marcadores de ADN vinculadas son por lo tanto raramente utilizado, pero todavía a veces tener un papel en aclarar la situación genética de un individuo en un pedigrí, por ejemplo, cuando el individuo afectado murió y no DNA se almacenó. Debe haber certeza de que la enfermedad en cuestión es causada por mutaciones en un solo gen locus y no es **genéticamente**

heterogéneo.

Como ejemplo, consideremos la hermana de un niño afectado con DMD, ya fallecido, cuya madre es una portadora obligada como ella misma tenía un hermano afectado (Figura 8.10). Un marcador de ADN con los alelos A y B está disponible y se sabe que está estrechamente relacionado con el locus de la enfermedad de DMD con una fracción de recombinación (θ) igual a 0,05. El alelo de la enfermedad debe, por deducción, estar vinculado con el alelo marcador en la Segunda 2, debido a la Segunda 2 debe haber heredado el alelo B de su padre normal, lo que le ha pasado a su hijo afectado III 2. Si II 1 También tiene el alelo A (no en este caso relacionado con DMD, porque no es un pariente

Tabla 8.5 El cálculo bayesiano para la Segunda 2 en Figura 8.1

Probabilidad	II 2 Es un portador	II 2 No es un portador
Anterior	1/2	1/2
Condicional		
Tres hijos sanos	1/8	1
Normal de creatina quinasa	1/3	1
Articulación	1/48	1/2

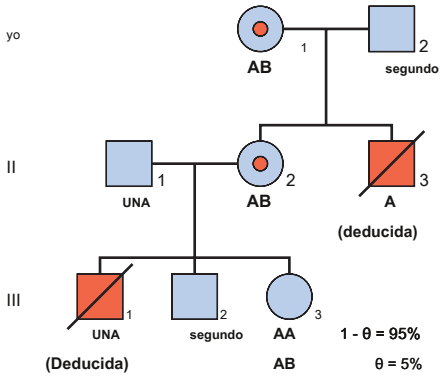


FIGURA 8.10 Pedigrí mostrando una familia DMD, donde han fallecido los individuos afectados y sin ADN está disponible. **UNA** y **segundo** representar alelos estrechamente ligados al gen de la distrofina.

y no se ve afectada), la combinación de alelos en III 3 es AA o AB. Si AA, III 3 ha heredado el alelo de alto riesgo de su madre, pero, si AB ha heredado el alelo de riesgo bajo B, la probabilidad final es una función de la posibilidad de un cruce (la fracción de recombinación, θ) haber ocurrido entre la mutación real y el locus marcador en la meiosis en el óvulo de la que fue concebido. Por lo tanto, con marcadores de AA el riesgo de soporte es 0,95 o 95%, y con AB el riesgo portador para III 3

0,05 o 5%.

De ello se desprende que cuanto menor sea el valor de θ, cuanto menor es la probabilidad de un error de predicción. Si los marcadores de ADN 'puente' o 'flanco' locus de la enfermedad, esto reduce considerablemente el riesgo de un error de predicción, ya que sólo una *doble* crossover pasar desapercibido, lo cual es muy poco probable.

Bayes Teorema de detección prenatal y

Para ilustrar aún más el potencial del teorema de Bayes en genética asesoramiento cálculo de riesgo, un ejemplo de la detección prenatal sigue. Una mujer de 20 años de edad presenta a 13 semanas de gestación con un feto que se ha mostrado en la ecografía tener la translucencia nucal significativa (NT) (ver Figura 20.6). NT puede estar presente en aproximadamente el 75% de los fetos con síndrome de Down (pag. 303). En contraste, la incidencia en los bebés no afectados con el síndrome de Down es de aproximadamente 5%. Por lo tanto, NT es 15 veces más frecuente en el síndrome de Down que en los fetos no afectados.

Pregunta: ¿Quiere decir esto que las probabilidades son de 15 a 1 que este feto tiene síndrome de Down? ¡No! Este riesgo, o más precisamente **odds ratio,** sería correcto sólo si las probabilidades antes de que el bebé se vería afectado o no afectado eran iguales. En realidad, la probabilidad a priori de que el bebé no se verá afectada es mucho mayor que la probabilidad a priori de que tendrá el síndrome de Down.

Los valores reales de estas probabilidades anteriores se pueden obtener por referencia a una tabla que muestra los riesgos específicos de la edad materna para el síndrome de Down (ver Tabla 17.4 ; pag. 237). Para una mujer de 20 años de edad, la incidencia del síndrome de Down es de aproximadamente 1 en 1500; por lo tanto, la probabilidad a priori de que el bebé no se verá afectado es igual a 1499/1500. Si se utilizan estos valores de probabilidad a priori en un cálculo bayesiano, se puede demostrar que el riesgo posterior probabilidad de que el feto tendrá síndrome de Down es de aproximadamente 1 en 100 (Tabla 8.6), Un mundo aparte de las probabilidades condicionales de 15 a 1 a favor de que el bebé se vea afectado.

En la práctica, la demostración de NT en la ecografía en un feto por lo general se pedirá una oferta de definitiva

Tabla 8.6 El cálculo bayesiano para mostrar la probabilidad posterior de que un feto con translucencia nucal Concebido por una de 20 años y madre tendrá síndrome de Down

Probabilidad	No se ve afectado el feto	feto afectado
Anterior	1499/1500	1/1500
Condicional		
Translucencia nucal	1	15
Articulación	1499/1500 = 1	1/100
Expresado como odds	100 a	1
Posterior	100/101	1/101

análisis de los cromosomas mediante biopsia de la placenta, la amniocentesis o la muestra de sangre fetal (ver capítulo 20). Este ejemplo pone de relieve que una relación de probabilidad condicional observado siempre se debe combinar con la información de probabilidad a priori para calcular el riesgo real.

Los riesgos empíricos

Hasta este punto, los riesgos se han calculado para los trastornos de un solo gen usando el conocimiento de la genética mendeliana básicos y teoría de la probabilidad aplicada. En muchas situaciones de asesoramiento no es posible llegar a una cifra precisa del riesgo de esta manera, ya sea porque el trastorno en cuestión no muestra la herencia singlegene o porque el diagnóstico clínico con el que la familia se ha referido espectáculos causal heterogeneidad (ver más abajo). En estas situaciones, por lo general es necesario recurrir al uso de la observada o **riesgos empíricos.** Estos se basan en observaciones derivadas de estudios familiares y de la población en lugar de cálculos teóricos.

Los trastornos multifactoriales

Uno de los principios básicos de la herencia multifactorial es que el riesgo de recurrencia en familiares de primer grado, hermanos e hijos, es igual a la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad en la población general (pag. 134)-es decir, PAG_{12}, donde P es igual a la incidencia en la población general. Por ejemplo, si la incidencia población general es igual a 1/1000, entonces el riesgo teórico a un pariente de primer grado es igual a la raíz cuadrada de 1/1000, que se aproxima a 1 en 32 o 3%. Los riesgos teóricos para los parientes de segundo y tercer grado se pueden mostrar para aproximarse a PAG_{34} y PAG_{78}, respectivamente. Por lo tanto, si hay un fuerte apoyo a la herencia multifactorial, es razonable utilizar estos riesgos teóricos cuando se aconseja a los parientes cercanos de la familia.

Sin embargo, cuando se utiliza este enfoque, es importante recordar que la confirmación de la herencia multifactorial con frecuencia se han basado en el estudio de los riesgos de recurrencia observados. En consecuencia, generalmente es más apropiado referirse de nuevo a los estudios de la familia originales y consejo sobre la base de los riesgos derivados (Tabla 8.7).

Idealmente, se debe hacer referencia a los estudios locales como los riesgos de recurrencia pueden diferir en comunidades específicas, grupos étnicos, y ubicaciones geográficas. Por ejemplo, en el Reino Unido, el riesgo de recurrencia de defectos del tubo neural en los hermanos que se utilizan para ser citado como 4% (antes de la promoción de la ingesta de folato materna periconcepcional). Esto, en esencia, era un riesgo promedio. El riesgo real varía del 2% al 3% en el sudeste de Inglaterra hasta el 8% en Irlanda del Norte, y también mostró una relación inversa con el nivel socioeconómico de la familia, siendo mayor para las madres en circunstancias más pobres.

Por desgracia, los riesgos empíricos rara vez están disponibles para las familias en las que hay varios miembros de la familia afectados, o de trastornos con severidad variable o diferentes incidencias sexo. Por ejemplo, en una familia donde varios miembros se han visto afectadas por el labio / paladar hendido, los riesgos empíricos basados en datos de población pueden no ser aplicables, la condición puede parecer que está segregando como un rasgo autosómico dominante con una alta penetrancia. En ausencia de un diagnóstico de síndrome está realizando y de ser posible, las pruebas genéticas, el genetista clínico tiene que hacer el mejor juicio sobre el riesgo de recurrencia.

Condiciones Mostrando causal heterogeneidad

Muchas referencias a las clínicas genéticas se relacionan con un fenotipo clínico en lugar de a un diagnóstico preciso subyacente (Mesa 8.8). En estas situaciones, el gran cuidado se debe tomar para asegurarse de que todas las investigaciones de diagnóstico correspondientes se han llevado a cabo antes de recurrir al uso de los datos empíricos de riesgo.

Vale la pena destacar que el uso de riesgos empíricos para condiciones tales como la pérdida de audición neurosensorial en la infancia es en el mejor de un compromiso, ya que la cifra citada a una familia individual

Tabla 8.7 La recurrencia empírica Riesgos para los trastornos multifactoriales Común

Trastorno	De incidencia (por 1000)	Proporción de sexos (M: F)	Los padres no afectados que tienen un segundo hijo afectado (%)	Los padres afectados tener un hijo afectado (%)
Labio leporino ± paladar hendido	1-2	3: 2	4	4
El pie zambo (talipes)	1-2	2: 1	3	3
Defecto cardiaco congenito	8	1: 1	1-4	2 (padre afectado) 6 (madre afectada)
Dislocación congénita de la cadera	1	dieciséis	6	12
Hipospadias (en los hombres)	2	-	10	10
Maníaco depresivo	4	2: 3	10-15	10-15
Defecto del tubo neural				
La anencefalia	1.5	1: 2	4-5	-
Espina bífida	2.5	2: 3	4-5	4
Estenosis pilórica				
índice de sexo masculino	2.5	-	2	4
índice femenina	0.5	-	10	17
Esquizofrenia	10	1: 1	10	14

Tabla 8.8 Empírica recurrencia de Riesgos Condiciones Mostrando causal heterogeneidad

Trastorno	De incidencia (por 1000)	Proporción de sexos (M: F)	Los padres no afectados que tienen un segundo hijo afectado (%)	Los padres afectados tener un hijo afectado (%)
Autismo	1-2	4: 1	2-3	-
Epilepsia (idiopática)	5	1: 1	5	5
La hidrocefalia	0.5	1: 1	3	-
Discapacidad de aprendizaje (idiopática)	3	1: 1	3-5	10
pérdida de audición neurosensorial profunda infancia	1	1: 1	10-15	5-10

rara vez será el correcto para su diagnóstico particular. pérdida auditiva neurosensorial severa en un niño pequeño es generalmente causada ya sea por herencia monogénica, más comúnmente autosómica recesiva, pero en ocasiones autosómica dominante o recesiva ligada al sexo, o por una condición ambiental tal como embriopatía de rubéola. Por lo tanto, para la mayoría de las familias el riesgo de recurrencia correcta será un 25% o 0%. En la práctica, a menudo no es posible establecer la causa precisa, por lo que la única opción disponible es el de ofrecer a la familia una empírica o el riesgo 'medio'.

OTRAS LECTURAS

Bayes, T., 1958. Un ensayo hacia la solución de un problema en la doctrina de posibilidades. Biometrika 45, 296-315.

Una reproducción de ensayo original el reverendo Bayes en teoría de la probabilidad que fue publicado en primer lugar, después de su muerte, en 1763.

Emery, AEH, 1986. Metodología en genética médica, 2ª ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, Reino Unido.

Una introducción a los métodos estadísticos de análisis de la genética humana y médicas.

Murphy, EA, Chase, GA, 1975. Principios de asesoramiento genético. Año Libro médico, Chicago.

Una explicación muy completa de la utilización del teorema de Bayes en el asesoramiento genético.

Joven, ID, 1999. Introducción al riesgo de cálculo en el asesoramiento genético, 2ª ed. Oxford University Press, Oxford, Reino Unido.

Una guía breve introducción a todos los aspectos de cálculo de riesgo en el asesoramiento genético. Muy recomendable.

ELEMENTOS

1 El cálculo del riesgo en el asesoramiento genético requiere un conocimiento y la comprensión de la teoría básica de probabilidad. Teorema de Bayes permite fondo inicial 'anteriores riesgos a ser modificado por 'información condicional' para dar una probabilidad global o riesgo para un evento particular tal como el estado de portador.

2 Para los trastornos que muestran la herencia autosómica dominante es menudo necesario tener en cuenta factores como la penetrancia reducida y la edad de inicio. Para los trastornos que muestran herencia autosómica recesiva, los riesgos para la descendencia se determinan mediante el cálculo de la probabilidad de que cada padre es un portador y luego multiplicando el producto de estas probabilidades por 1/4.

3 En la herencia recesiva ligada al sexo, un problema particular surge cuando un solo macho en una familia se ve afectada. Los resultados de las pruebas de soporte bioquímicos que muestran solapamiento entre portadores y no portadores se pueden incorporar en un cálculo bayesiano.

4 Aunque hoy en día, los marcadores de ADN polimórficos relativamente raros ligado a un locus de la enfermedad mendeliana se puede utilizar para la detección de portadores, el diagnóstico preclínico, y el diagnóstico prenatal.

5 Empírica (observados) riesgos están disponibles para multifactorial trastornos y condiciones para etiológicamente heterogéneos tales como la pérdida de audición neurosensorial no sindrómica.-

Capítulo 9

De desarrollo Genética

La historia del hombre para los nueve meses anteriores a su nacimiento sería, probablemente, será mucho más interesante y contener los eventos de mayor importancia que todos los sesenta y diez años que le siguen.

Samuel Taylor Coleridge

En la fecundación el núcleo de un espermatozoide penetra la membrana celular de un oocito para formar un zigoto. Esta única célula se divide para convertirse en dos, luego cuatro, y cuando el número se ha duplicado unas 50 veces el organismo resultante comprende más de 200 distintos tipos de células y un número de células total de aproximadamente 10,000 billones de dólares. Este es un ser humano completamente formado con la bioquímica compleja y fisiología, capaz de explorar el cosmos y la identificación de partículas subatómicas. Como era de esperar, los biólogos y genetistas están intrigados por los mecanismos de desarrollo temprano y, mientras quedan muchos misterios, la tasa de progreso en la comprensión de los eventos clave y las vías de señalización es rápida.

Un feto es reconociblemente humana, aproximadamente después de 12 semanas de embarazo del primer trimestre. El desarrollo normal requiere un entorno materna óptima, pero la integridad genética es fundamental; esto ha dado lugar al campo de la genética del desarrollo. La mayor parte de lo que sabemos sobre los procesos moleculares que nos encontramos inevitablemente a partir del estudio de modelos animales, con gran énfasis en el ratón, cuyo genoma se asemeja mucho a la nuestra.

La vida prenatal se puede dividir en tres etapas principales: **preembryonic, embrionario, y fetal (** Tabla 9.1 **). Durante la etapa de preembryonic, una pequeña colección de células se convierte distinguibles, primero como una de doble capa o disco bilaminar, y luego como un triple capa o disco trilaminar (** Figura 9.1 **), Que está** destinado a convertirse en el bebé humano. Durante la etapa embrionaria, se establecen ejes craneocaudal, dorsoventral, y proximodistal, como la agregación celular y plomo diferenciación de tejido y la formación de órganos. La etapa fetal final se caracteriza por el rápido crecimiento y el desarrollo como embrión, ahora un feto, madura en un bebé humano viable.

En promedio, este extraordinario proceso dura aproximadamente 38 semanas. Por convención embarazo por lo general es de fecha del primer día de la última menstruación, que generalmente precede a la concepción por alrededor de 2 semanas, por lo que el período normal de la gestación se afirma a menudo (incorrectamente) como 40 semanas.

Fertilización y Gastrulación

La fertilización, el proceso por el cual el macho y el fusible gametos femeninos, se produce en la trompa de Falopio. De los 100 a 200 millones de espermatozoides depositados en el tracto genital de la mujer, sólo unos pocos cientos de llegar al sitio de la fertilización. De éstos, por lo general solamente un solo espermatozoide logra penetrar primero la corona radiata, a continuación, la zona pelúcida, y, finalmente, la membrana celular de los ovocitos, **después de lo cual el ovocito completa su segunda meiótica división (p. 32, y ver** Figura 3.15 **, pag. 34). Después de que el esperma ha penetrado en el ovocito y el proceso** meiótica se ha completado, los dos núcleos, conocidos como pronúcleos, fusible, restaurando así el número diploide de 46 cromosomas. Se trata de un encuentro molecular potencialmente caótico, con una alta probabilidad de fracaso, como **sabemos por las observaciones del embrión humano temprano de *in vitro* programas de** fertilización. Puede ser comparado, tanto con ligereza, a 'speed dating', mediante el cual las parejas probar si podrían ser compatible sobre la base de sólo unos pocos minutos de conversación.

en células germinales y el desarrollo embrionario muy temprano están dos períodos caracterizan por cambios generalizados en DNA

Tabla 9.1 Principales acontecimientos en el desarrollo de un bebé humano

Escenario	Tiempo desde la concepción	Longitud del embrión / feto
Preembrionaria		
Primera división celular	30 h	
Zygote alcanza cavidad uterina	4 d	
Implantación	5-6 d	
La formación del disco bilaminar	12 d	0,2 mm
Lyonización en el sexo femenino	16 d	
Formación de disco trilaminar y línea primitiva	19 d	1 mm
etapa embrionaria		
organogénesis	4-8 sem	
Cerebro y la médula espinal se están formando, y primeros signos de corazón y las extremidades brotes	4 semanas	4 mm
Cerebro, los ojos, el corazón y las extremidades en rápido desarrollo, y de los intestinos y los pulmones comienzan a desarrollar	6 semanas	17 mm
han aparecido dígitos. Ears, los riñones, el hígado y los músculos están desarrollando	8 semanas	4 cm
Paladar cierra y articulaciones forman	10 sem	6 cm
La diferenciación sexual casi completa	12 semanas	9 cm
Etapa fetal		
se sienten movimientos fetales	16-18 sem	20 centímetros
Párpados abiertos. Feto es ahora viable con atención especializada	24-26 sem	35 cm
rápido aumento de peso debido al crecimiento y la acumulación de grasa como los pulmones maduros	28-38 sem	40-50 cm

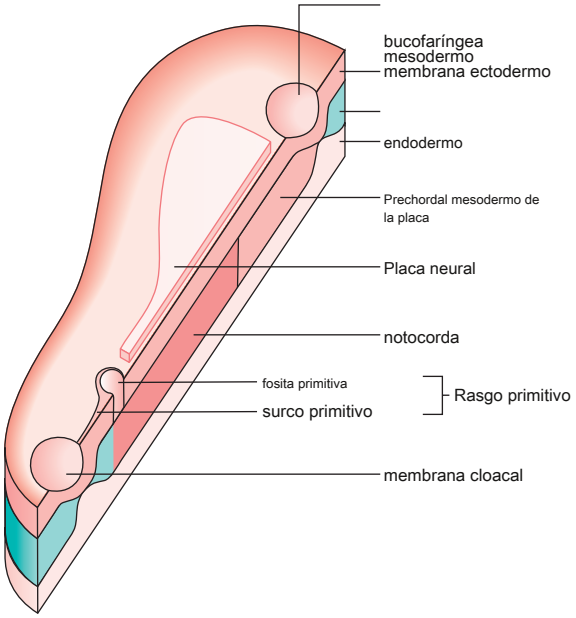


FIGURA 9.1 Un disco trilaminar esquemática, seccionada a lo largo del eje rostrocaudal. Las células de la futuro ectodermo (*la capa superior)* migrar a través de la línea primitiva para formar el endodermo *(capa inferior)* y el mesodermo (*azul).* La formación de la placa neural en el ectodermo suprayacente, destinado a ser el sistema nervioso central, implica de Sonic señalización de hedgehog (p. 107) de la notocorda y prechordal mesodermo de la placa. (*Reproducida con autorización de Larsen WJ 1998 Fundamentos de embryología humana. Nueva York: Churchill Livingstone).*

patrones-epigenético de metilación reprogramación (véase p. 121). Las células germinales primordiales son globalmente *Delaware* metilado a medida que maduran y están metilados posteriormente *de novo* durante la gametogénesis, el tiempo cuando la mayoría de metilación del ADN improntas están establecidos. Después de la fertilización de una segunda oleada de cambio se produce. El ovocito elimina rápidamente las huellas de metilo a partir de ADN de los espermatozoides, que tiene el efecto de reajustar el cronómetro de desarrollo a cero. Por el contrario, la *materno* genoma es más pasivamente

Delaware metilado, ya que la impresión es más resistente al proceso. Una tercera ola de metilación, *de novo,* establece el patrón de células somáticas de la metilación del ADN después de la implantación. Estos estados de metilación alternando ayudar a controlar qué genes son activos, o expresado, en un momento en dos genomas, inicialmente exóticas entre sí, chocan.

El óvulo fecundado o cigoto experimenta una serie de divisiones mitóticas para constan de dos células en 30 horas, cuatro células por 40 horas, y de 12 a 16 células por 3 días, cuando se conoce como una **mórula.** Un concepto clave en el desarrollo en todas las etapas es la aparición de **polaridad** dentro de los grupos de células-parte del proceso de diferenciación que genera múltiples tipos de células con identidades únicas. Aunque los mecanismos precisos siendo difícil de alcanzar, las observaciones sugieren que esto comienza desde el principio; en el huevo fertilizado del ratón, el punto de entrada de los espermatozoides determina el plano a través del cual se produce la división primera escisión celular. Este evento seminal es el primer paso en el desarrollo de la llamada cuerpo-dorso ventral, o primario, eje en el embrión.

Además la división celular conduce a la formación de una **blastocisto,** que consiste en una masa celular interna o **embryoblast,** destinada a formar el embrión, y una masa celular externa o **trofoblasto,** lo que da lugar a la placenta. El proceso de convertir el interior masa celular en primero un bilaminar, y luego un trilaminar, disco (ver Figura 9.1) que se conoce como **gastrulación,** y tiene lugar entre el comienzo de la segunda y la final de la tercera semana.

Entre 4 y 8 semanas se establece la forma del cuerpo, comenzando con la formación de la línea primitiva en el extremo caudal del embrión. Las capas **germinales del disco trilaminar dan lugar a ectodérmico, mesodérmico, y endodérmico estructuras (Recuadro 9.1). El tubo neural se forma y las células de la cresta neural** migran para formar los ganglios sensoriales, el sistema nervioso simpático, células de pigmento, y ambos hueso y cartílago en las partes de la cara y branquiales arcos.

Los trastornos que implican células de origen de la cresta neural, como **neurofibromatosis (p. 279), se refieren como a veces neurocristopathies.** Este período de entre 4 y 8 semanas se describe como el período de organogénesis, ya que durante este intervalo de todos los órganos principales están formados como producto de especialización regional en una dirección craneocaudal hacia abajo del eje del embrión.

Las familias de genes del desarrollo

La información sobre los factores genéticos que iniciar, mantener y embriogénesis directa es incompleta. Sin embargo, los estudios genéticos extensos de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster,* y vertebrados tales como ratón, polluelo, y peces cebra han identificado varios genes y familias de genes que juegan un papel importante en los procesos de desarrollo temprano. También ha sido posible a través de concienzudos estudios de expresión génica para identificar varias vías de desarrollo claves, o cascadas, a las que continuamente se está añadiendo más detalle y complejidad. Las familias de genes identificados en los vertebrados por lo general muestran una fuerte homología de secuencia con genes reguladores del desarrollo en

Drosophila. Los estudios en humanos han revelado que las mutaciones en varios miembros de estas familias de genes puede resultar en malformaciones aisladas o **múltiples síndromes anomalía congénita (véase Tabla 16.5 , pag. 221). Muchos genes de desarrollo producen proteínas llamadas factores de transcripción (** pag. 17), que controlan la transcripción de ARN a partir de la plantilla de ADN mediante la unión a secuencias de ADN reguladoras específicas para formar complejos que inician la transcripción por la ARN polimerasa.

Hay un número de diferentes elementos reguladores y mecanismos de genes del desarrollo, además de los factores de transcripción, es decir, promotores, potenciadores y represores. Es

Recuadro 9.1 Orígenes de Órganos y Tejidos

ectodérmica
Sistema nervioso central Sistema nervioso periférico epidermis, incluyendo cabello y las uñas subcutánea glándulas esmalte dental

mesodérmico
El cartílago y del tejido conjuntivo Sistema cardiovascular Smooth y músculo estriado sistema urogenital

endodérmico
Timo y tiroides sistema gastrointestinal hígado y el páncreas

cada vez más claro que las relaciones entre estos elementos y sus genes diana en el espacio molecular del núcleo pueden ser cruciales para la expresión génica y fácilmente interrumpido por un pequeño intervenir deleción, duplicación, o inversión en la región. Esto ayuda a explicar por qué la búsqueda de mutaciones genéticas en las familias con algunas enfermedades monogénicas es a veces inútil, que es bien ilustrado por las complejidades moleculares que explican ectrodactilia, malformación o fracción de mano-pie (SHFM). El locus para SHFM tipo 1 es 7q21.3 del cromosoma y se informó de varios casos en asociación con una translocación recíproca o reordenamiento cromosómico en este locus. Ahora **es evidente que el gen clave es *DLX5* pero su potenciador debe estar intacto, así** como la relación espacial con el potenciador. Curiosamente, el potenciador en este caso se encuentra dentro de los exones terminales de un gen aguas arriba **llamados *DYNC1I1* (Figura 9.2), Que tiene su propio papel en el desarrollo** neuronal. Es frecuente el caso de que SHFM muestra reducida o no penetrancia, que no se explica fácilmente.

Además de estos elementos reguladores de conmutación genes de encendido y apagado mediante la activación o la represión de la expresión génica, en el desarrollo normal esto ocurre como una serie muy coordinada y complejo de cascadas secuenciales y bucles de realimentación que implica la regulación de los procesos embriológicas fundamentales como

inducción (el proceso en el que las señales extracelulares dan lugar a un cambio de un destino celular a otro en un grupo particular de células), segmentación, migración, diferenciación, y muerte celular programada (conocido como apoptosis). Se cree que estos procesos están mediados por factores de crecimiento, receptores de las células, y productos **químicos conocidos como morfógenos. A través de especies de las moléculas de** señalización implicadas son muy similares. Las señales de proteína identificada una y otra vez tienden a ser miembros de la

***factor de crecimiento transformante β (TGF β)* la familia, la *sin alas (Wnt)* la familia y la *hedgehog (HH)* familiar (ver la siguiente** sección). Además, es evidente dentro de cualquier organismo dado que las mismas vías moleculares se vuelven a utilizar en diferentes dominios del desarrollo. Además, se ha hecho evidente que estas vías están estrechamente relacionados entre sí, con un montón de 'cross-talk'.

Patrones temprana

La aparición del mesodermo anuncia la transición de la etapa de bilaminar a trilaminar disco, o gastrulación.

La inducción del mesodermo-la iniciación, mantenimiento, y posterior del patrón de **esta capa-implica varias familias principales de factores de señalización. los *Nodal* familia** está implicada en la iniciación, factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y Wnts están implicados en el mantenimiento, y BMPs (proteínas morfogenéticas óseas) están implicados en el patrón del mesodermo. vías de señalización se activan cuando un ligando clave se une a receptores específicos de proteínas unidas a la membrana. Esto por lo general lleva a la fosforilación de un factor citoplásmico, y esto a su vez conduce a la unión con otro factor (s). Estos factores se translocan al núcleo, donde se produce la activación transcripcional de objetivos específicos.

En el caso de las vías nodales y BMP, el ligando de unión de una proteína unida a la membrana heterotetrámero específica inicia la señalización, que es **común a todos los miembros del TGF β** familia, los mediadores citoplasmáticos son factores SMAD (ver la siguiente sección). El embrión parece tener gradientes de actividad Nodal lo largo del eje dorsal-ventral, aunque el significado y el papel de estos gradientes en la inducción del mesodermo son inciertos.

La vía Wnt tiene dos ramas principales: uno que es **β- catenina-dependiente (canónico) y el otro independiente de β- catenina. En la vía canónica, Wnt ligando se une a un Frizzled / LRP (proteína** relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad) heterodímero complejo de proteína unida a la membrana y la

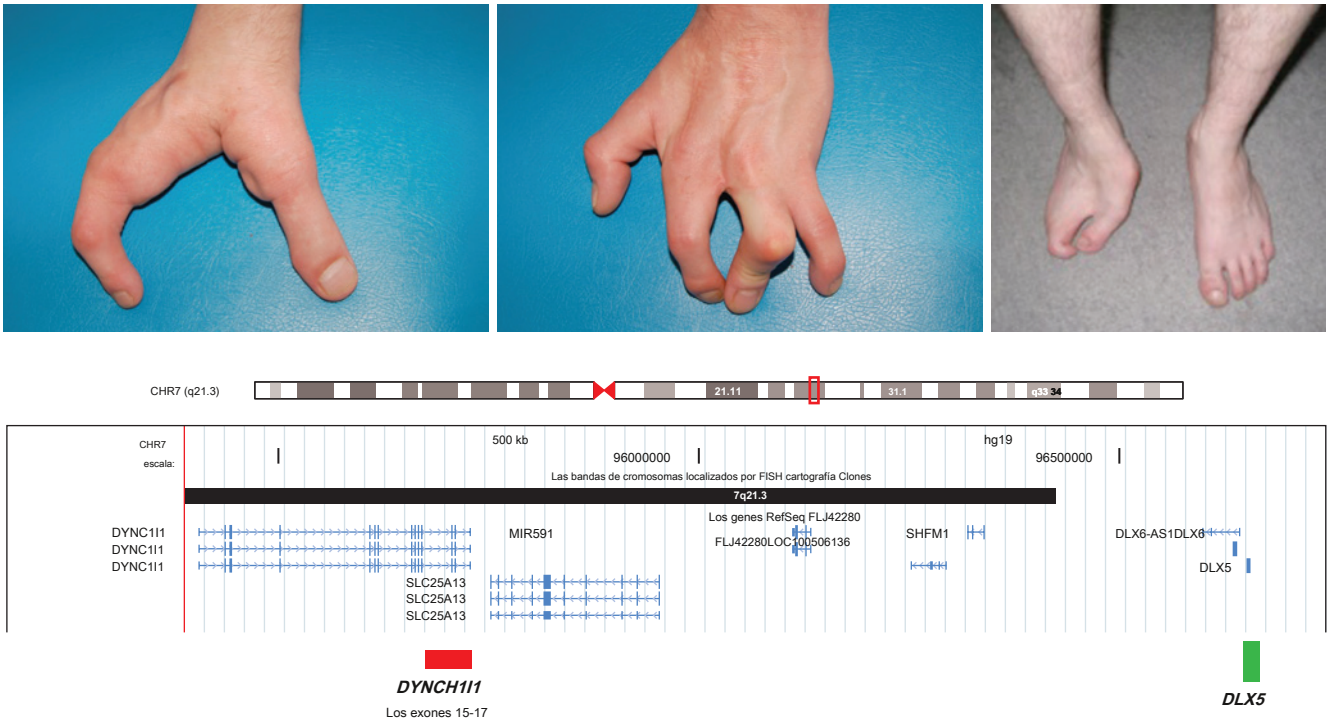


FIGURA 9.2 malformación de Split-mano-pie (SHFM), *aka* ectrodactilia, y 7q21.3 del cromosoma. En este individuo con SHFM (y otros miembros de la familia) una deleción de aproximadamente 100 kb que ha ocurrido, la eliminación de los exones 15-17 del *DYNCH1I1* gen que incorpora un potenciador de la corriente abajo *DLX5* gene. Cualquier interrupción de la relación entre *DLX5* y su promotor de causa SHFM.

señalización intracelular corriente abajo implica una proteína G. El efecto de esto es para interrumpir un gran complejo proteína citoplasmática que incluye Axin, la poliposis coli adenomatosa (APC; ver pag. 189) de proteínas, y la glucógeno sintasa quinasa-3 β (*GSK-3 β)* proteína. Esto evita que la fosforilación de β- catenina, pero cuando β- catenina no se degrada, se acumula y se transloca al núcleo donde activa la transcripción de genes reguladores dorsalspecific. La unión del ligando a los resultados receptor de FGF en la dimerización del receptor y la transfosforilación de dominio citoplásmico del receptor, con la activación de Ras y otras quinasas, uno de los cuales entra en el núcleo y activa factores de transcripción diana. mutado *WNT10A*

En el hombre los resultados en una forma de displasia ectodérmica (displasia odontoonycho-dérmica) y *WNT4* es uno de los genes implicados en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster rara, con Mülleriana (genital femenina) malformaciones del tracto.

el TGF β Superfamilia de desarrollo y la enfermedad

Hasta ahora se reconoce que hay más de 30 miembros de esta citoquinas familia. Las citoquinas son una categoría de señalización reguladores de que las moléculas de polipéptidos permiten a las células comunicarse. Se diferencian de las hormonas en la que no están producidas por las glándulas discretos. Estos polipéptidos de señalización extracelular se transducen a través de una cascada para regular la expresión génica dentro del núcleo celular. Esto se consigue mediante la unión con los receptores de la superficie celular que, en una serie de reacciones, induce la fosforilación y la activación de las quinasas receptoras específicas. Esto conduce a la translocación de los complejos en el núcleo, que ejecuta la activación o represión transcripcional de los genes diana de respuesta. el TGF β familia puede dividirse en dos grupos: (1) la BMP y (2) el TGF β s, activinas, nodal, y miostatina, actuando a través de diversas proteínas SMAD. En última instancia, esta superfamilia participa activamente en una gama muy amplia de procesos celulares y de desarrollo (Figura 9.3). Esto incluye la regulación del ciclo celular, la migración celular, el tamaño celular, la gastrulación y especificación eje, y los procesos metabólicos. En relación con la salud y la enfermedad, hay consecuencias para la inmunidad, cáncer, enfermedad cardíaca, diabetes, y los síndromes de Marfan y Loeys-Dietz (pp. 291, 293). señalización hiperactivo (sobreexpresión) de *BMP4* se ha encontrado en la rara progressiva ósea condición fibrodisplasia osificante, donde se produce la desactivación de la deposición ósea heterotópica, que es debido a mutado *ACVR1,* que codifica un receptor BMP tipo 1. Un receptor de BMP mutado 2 se ha demostrado ser una causa de la hipertensión pulmonar primaria familiar (p. 288). la señalización de BMP también está implicado en tanto dendritogénesis y transporte axonal.

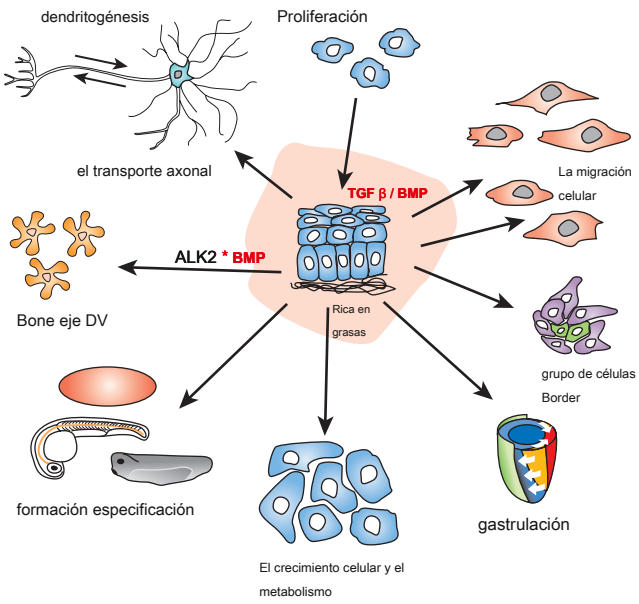


FIGURA 9.3 Un resumen de las respuestas biológicas a la señalización de TGF familia. La gama de procesos que se encuentren bajo la influencia de esta superfamilia es muy amplio. (*Modificado de Wharton K, Derynck R 2009 TGF β la señalización de la familia: nuevos conocimientos en desa- rrollo y la enfermedad. Desarrollo 136: 3693).*

Somatogénesis, Notch de señalización, y el esqueleto axial

El eje de vertebrados está estrechamente relacionada con el desarrollo del eje del cuerpo principal durante la gastrulación, y durante este proceso el mesodermo presomitic (PSM), donde surgen somitas, se define en los vertebrados superiores. las señales de Wnt y FGF juegan un papel vital en la memoria descriptiva de la PSM. La forma somitas como bloques de tejido del PSM en una dirección rostro-caudal (Figura 9.4), Estando cada uno establecido con una periodicidad precisa que, en la década de 1970, dio lugar al concepto de 'reloj y de frente de onda' modelo. Desde entonces, las técnicas moleculares han dado sustancia a este concepto, y la vía clave aquí es notchdelta señalización y el 'clock'-una oscilación de onda precisa, temporal definido de gen ciclismo expresión (*c-hairy* en el pollo,

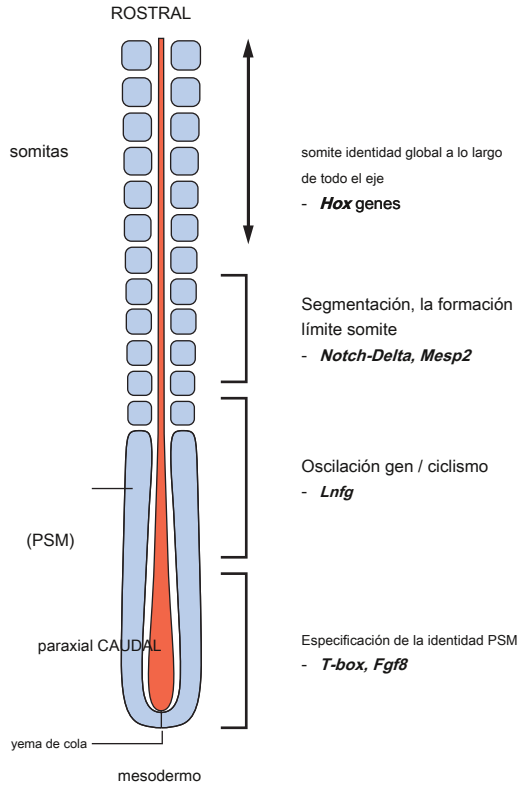


FIGURA 9.4 Somatogénesis y Notch-Delta vía. *T-box* genes tienen un papel en la especificación de PSM, mientras que el reloj ción segmentación depende de la oscilación, o en bicicleta, los genes que son importantes en la formación de límite somite donde los genes de la *Notch-Delta* vía de establecer la polaridad rostro-caudal. *Hox* genes tienen una función global para establecer la identidad de somitas a lo largo de todo el eje rostro-caudal. (*Adaptado de Tickle C 2003 Patrones en el desarrollo de vertebrados. Oxford: Oxford University Press).*

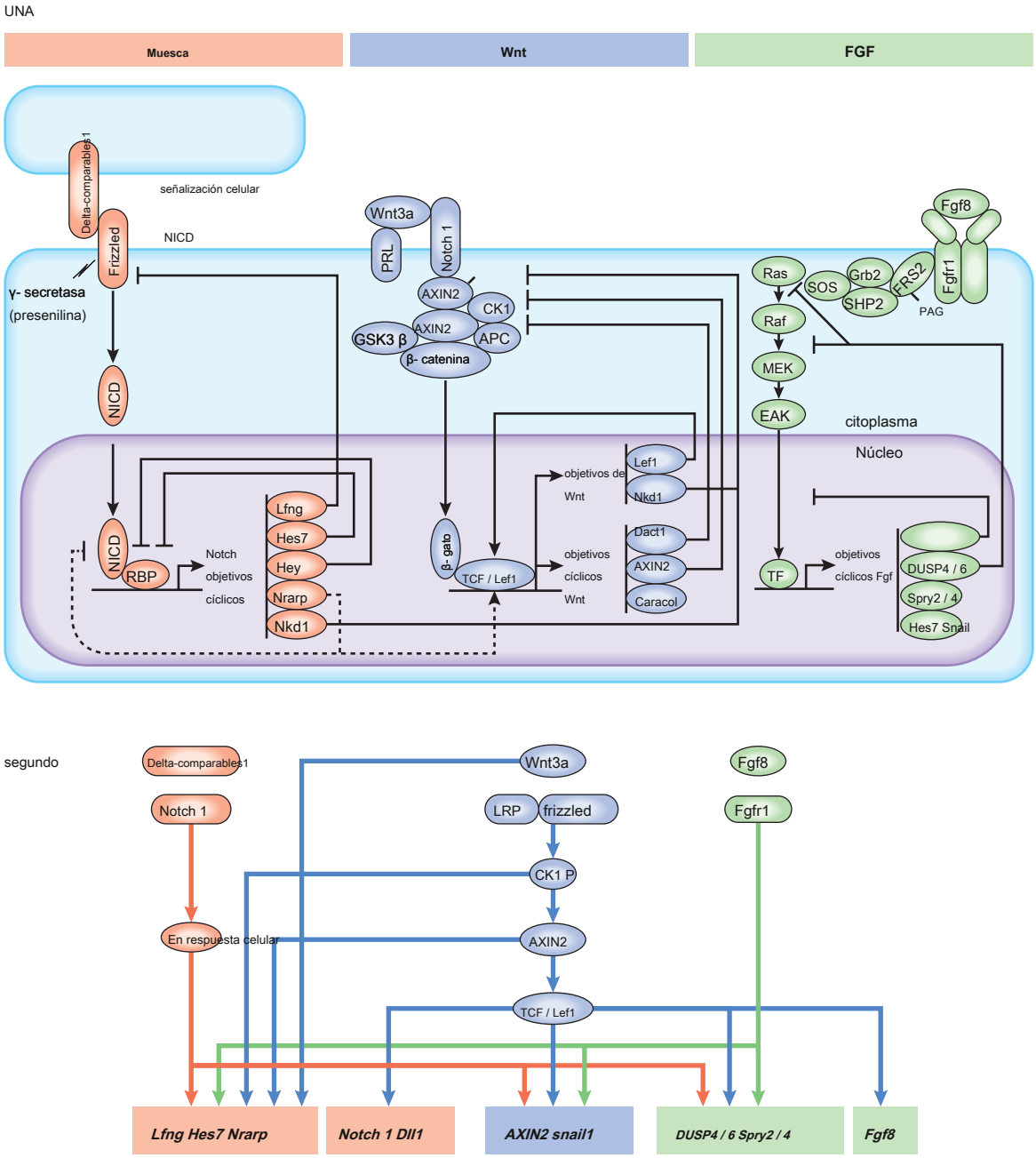


FIGURA 9.5 La Notch, Wnt, y las rutas de señalización de FGF, y sus interacciones. Este diagrama pone de relieve la circuitería básica pero compleja de las tres vías de desarrollo distintas 'oscilador' en el mesodermo presomitic ratón (PSM). (**UNA)** El Notch y genes regulados-FGF oscilan de forma asíncrona a los de la vía Wnt, y muchos están involucrados en bucles de retroalimentación negativa. Las mutaciones en los ortólogos humanos de algunos de estos genes dan lugar a malformaciones o síndromes distintos. La línea discontinua representa interacciones en tejidos fuera del PSM; y (**SEGUNDO)** esto muestra las interacciones entre las tres vías que se han demostrado en el PSM de ratón a través del estudio de los mutantes de ratón, basándose en el análisis de la expresión de ARNm. (*Reproducida con autorización de Gibb*

S, M Maroto, Dale JK 2010 El mecanismo del reloj segmentación mueve a un nivel superior. Trends Cell Biol 20: 593-600 Una visión general de la señalización de Notch).

extremista y ***él es*** genes en el ratón) que barre desde la región de la cola-brote en una dirección rostral y tiene un papel clave en el proceso que conduce a la definición de los límites de somite. Ha quedado claro que la integridad del reloj segmentación oscilación es dependiente de las interacciones complejas y diafonía entre la Notch, Wnt, y las rutas de señalización de FGF (ver

Figura 9.5).

No todos los componentes de la señalización de Notch están completamente entendido, pero el ***receptor notch*** y sus ligandos, ***delta-like-1,*** y ***delta-like-3,*** Juntos con ***presenilina-1*** y ***mesodermo posterior-2,*** trabajar en conjunto para establecer la polaridad rostro-caudal dentro del PSM de tal manera que se forman bloques somite. fenotipos humanos de genes mutados en esta vía son ahora bien conocidos e incluyen la demencia presenil (***presenilina-1),*** que se hereda dominantemente, y disostosis espondilocostal (***deltalike-3, posterior-2 mesodermo, franja loca,*** y ***potenciador peludo de split-7),*** que se hereda de forma recesiva (Figura 9.6). ***T-BOX6***

está implicada en algunos casos de herencia dominante, así como



Figura 9.6 Interrumpido el desarrollo de las vértebras en un paciente con espondilocostal disostosis tipo 1 resulta de mutaciones en el *delta-like-3* gen, parte de la vía de señalización Notch.
(Cortesía del Dr. Meriel McEntagart, Kennedy-Galton Centre, Londres).

disostosis espondilocostal recesiva. Otro componente de la vía es *JAGGED1* que, cuando muta, se traduce en la condición de herencia dominante y muy variable conocida como síndrome de Alagille (displasia arteriohepática) (Figura 9.7). Las mutaciones en *NOTCH2* son una causa rara de síndrome de Alagille, así como el síndrome Hajdu-Cheney.

El Camino parcheado GLI-sonic hedgehog

El gen Sonic hedgehog (*SHH)* es tan conocido por su peculiar nombre como por su función. *SHH* induce la proliferación celular en una distribución específica de tejido y se expresa en la notocorda, el cerebro, y la zona de actividad polarizante de las extremidades en desarrollo. Después de la escisión y la modificación por la adición de un resto de colesterol, la *SHH* proteína se une con su receptor, patched (PTCH), una proteína transmembrana. La acción normal de PTCH es inhibir otra proteína transmembrana llamada Smoothened (Smo), pero cuando se unen por Shh esta inhibición se libera y se activa una cascada de señalización dentro de la célula. Las dianas intracelulares clave son la *GLI (* glioma asociada oncogén) la familia de factores de transcripción (Figura 9.8). defectos moleculares en cualquier parte de esta vía conducen a un número de aparentemente diversos síndromes de malformaciones (ver

Figura 9.8). Las mutaciones en, o deleciones de, *SHH (* cromosoma 7q36) causa holoprosencefalia (Figura 9.9), En el que el defecto primario es la escisión incompleta del cerebro en desarrollo en hemisferios y ventrículos separados. La forma más grave de esta malformación es ciclopía-la presencia de un solo ojo central. La complejidad del desarrollo temprano puede ser apreciada por el hecho de que una docena de regiones cromosómicas hasta ahora han sido implicados en la patogénesis de la holoprosencefalia (p. 222). Las mutaciones en *PTCH (* 9q22) resultar en el síndrome de Gorlin (síndrome de carcinoma de células basales nevoide; Figura 9.10), Que comprende múltiples carcinomas de células basales, odontogénico queratoquistes, costillas bífidas, calcificación de la hoz del cerebro, y fibromas de ovario. Las mutaciones en *SMO (* 7q31) se encuentran en algunos carcinomas de células basales y meduloblastomas. Las mutaciones en *GLI3 (* 7p13) causar Pallister-Hall y Grieg síndromes, que son entidades distintas con más o menos los mismos sistemas del cuerpo afectadas. Sin embargo, hay también enlaces a otras condiciones, en particular la muy variable de síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), que puede incluir holoprosencefalia, así como algunas de las características faciales característicos, los defectos de segmentación pulmonar, anomalías genitales, polidactilia postaxial y sindactilia. Esta condición se debe a un defecto en la etapa final de la biosíntesis de colesterol, que a su vez puede interrumpir la unión de SHH con su receptor, PTCH. Algunos, o todos, de las características de SLOS tanto, puede ser debido a la pérdida de integridad en esta vía. Además, un cofactor para las proteínas GLI, *CREBBP (* 16p13) está mutado en el síndrome de Rubenstein-Taybi (Figura 9.11). La perturbación de diferentes componentes de la SHH también está claramente implicado en muchos tipos de formación de tumores.

homeobox (*HOX)* genes

En *Drosophila* una clase de genes conocidos como los genes homeóticos se ha demostrado para determinar la identidad segmento. Incorrecto





FIGURA 9.7 UNA, Niño con síndrome de Alagille y confirmó mu- tación en *JAGGED1* que se presentó con una cardiopatía congénita.
SEGUNDO, El mismo chico unos años antes con sus padres. Su madre tiene una retinopatía pigmentaria y fue positiva para la misma mutación genética.

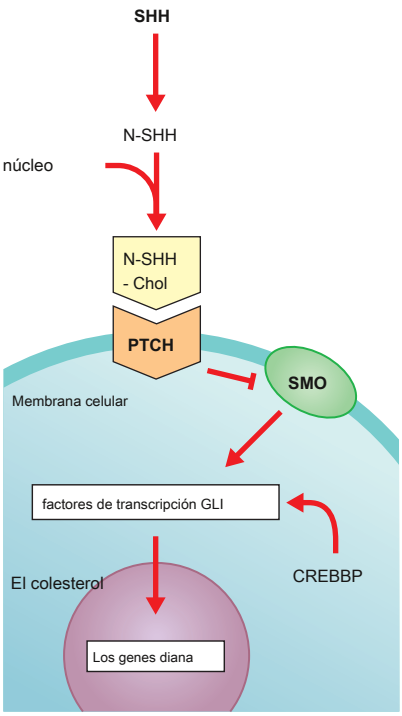


FIGURA 9.8 El Sonic hedgehog (SHH) -Patched (PTCH) -GLI vía y la conexión con la enfermedad. Diferentes elementos en el acto vía como activadores (*flechas)* o inhibidores (*barras)*. La proteína SHH se escinde inicialmente a una forma N-terminal activo, que luego se modifica mediante la adición de colesterol. La acción normal de PTCH es inhibir SMO, pero cuando PTCH está obligado por SHH esta inhibición se elimina y el producto de señalización corriente abajo. CREBBP, cAMP elemento vinculante respuesta de las proteínas de unión.

expresión de estos genes resultados en las principales anormalidades estructurales; la *antp* gen, por ejemplo, que normalmente se expresa en el segundo segmento torácico, transformará las antenas de la mosca adulta en las piernas si se expresa de forma incorrecta en la cabeza. genes homeóticos contienen una conservadas par 180-base secuencia (pb) conocida como la homeobox, que se cree que es característica de los genes implicados en el control de patrón espacial y el desarrollo. Este codifica un dominio de 60-amino-ácido que se une a ADN en potenciadores Hox-respuesta. Las proteínas de contienen homeobox-(o *HOX)* Por lo tanto, los genes son importantes factores de transcripción que activan y reprimir las baterías de genes abajo. Se conocen al menos 35 objetivos de abajo. Las proteínas Hox regulan otros genes 'ejecutivas' que codifican factores de transcripción o señales de morfógeno, así como que operan a muchos otros niveles, en los genes que median la adhesión celular, las tasas de división celular, muerte celular, y el movimiento celular. En ellas se indica el destino celular y ayudan a establecer el patrón de embriones a lo largo del eje primario (rostrocaudal), así como el eje secundario (genital y la integridad física del brote). Por lo tanto, juegan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso central, el esqueleto axial y las extremidades, los tractos gastrointestinal y urogenital, y genitales externos.

Drosophila tiene ocho *Hox* genes dispuestos en un único grupo, pero en los seres humanos, como en la mayoría de los vertebrados, hay cuatro grupos de genes homeobox que contienen un total de 39 *HOX* (genes Figura 9.12). Cada grupo contiene una serie de genes estrechamente vinculados. En los vertebrados, tales como ratones, se ha demostrado que estos genes se expresan en unidades segmentales en el cerebro posterior y en el patrón global de la los somitas formados a partir de mesodermo presomitic axial. En cada *HOX* cluster, existe una correlación lineal directa entre la posición del gen y su expresión temporal y espacial. Estas observaciones indican que estos genes juegan un papel crucial en la morfogénesis temprana. Así, en el primordio de la extremidad en desarrollo (p. 118, ver Figura 9.25) *Hoxa9* se expresa tanto por delante de, y antes, *Hox10,* y así.

Las mutaciones en *HOXA13* causar una afección rara conocida como el síndrome mano-pie-genital. Esto demuestra la herencia autosómica dominante y se caracteriza por el acortamiento de la primera y quinta dígitos, con hipospadias en machos y útero bicorne en las hembras. Los experimentos con ratón *HOXA13* mutantes han demostrado que la expresión de otro gen, *EPHA7,* se reduce severamente. Por lo tanto, si este gen no es activado por *HOXA13,*

hay un fallo para formar las condensaciones condrogénicas normales en la extremidad distal primordial. Las mutaciones en *HOXD13* resultar en una alteración del desarrollo extremidad igualmente rara conocida como synpolydactyly. Esto también demuestra la herencia autosómica dominante y se caracteriza por la inserción de un dígito adicional entre el tercer y cuarto dedos y los dedos cuarto y quinto, que están llenas de telarañas (Figura 9.13). El fenotipo en los homocigotos es más grave e informó de mutaciones toman la forma de un aumento en el número de residuos en un tramo de polialanina. Esta expansión de tripletes de repetición probablemente altera la estructura y función de la proteína, constituyendo de este modo una mutación de ganancia de función (. P 20). mutado *HOXA1* se ha encontrado en la rara, de herencia recesiva, Bosley-Saleh-Alorainy



Figura 9.9 Los rasgos faciales en la holoprosencefalia. Los ojos están muy juntos y hay un labio leporino línea media debido a un fallo del desarrollo normal prolabia.



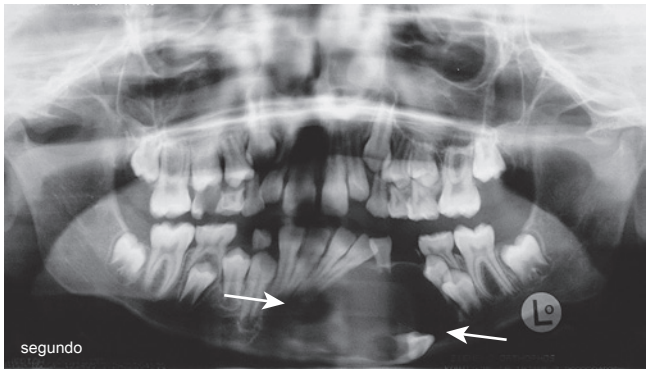


FIGURA 9.10 Gorlin (carcinoma de células basales nevoide) síndrome. **UNA,** Esta niña de 6 años de edad, de una gran familia con síndrome de Gorlin tiene macrocefalia y una apariencia angelical. **SEGUNDO,** Su hermana afectada desarrolló un queratoquiste agrandamiento rápido (*flechas)* en la mandíbula a la edad de 9 años, desplazando a las raíces de los dientes.

síndrome, que consiste en anomalías del sistema nervioso central, sordera y cardíaco y anomalías laringotraqueales. Una mutación en *HOXD10* fue encontrado en aislados astrágalo vertical, congénita en una gran demostración de herencia autosómica dominante de la familia, y la duplicación de *HOXD* se han encontrado en los síndromes extremidad anormalidad mesomélico.

Teniendo en cuenta que hay 39 *HOX* genes en mamíferos, es sorprendente que tan pocos síndromes o malformaciones se han atribuido a *HOX* mutaciones genéticas. Una posible explicación es que la mayor parte *HOX* Las mutaciones son tan devastadores que el embrión no puede sobrevivir. Alternativamente, el alto grado de homología entre *HOX* genes en los diferentes grupos podrían conducir a la redundancia funcional de modo que uno *HOX* gen compensa una mutación de pérdida de función en otra. En este contexto *HOX*

genes que se dice que son parálogos porque los miembros de la familia de diferentes grupos, tales como *HOXA13* y *HOXD13,* son más similares que los genes adyacentes en el mismo grupo.

Varios otros genes de desarrollo también contienen un dominio homeoboxlike. Éstos incluyen *MSX2,* mutaciones en los que pueden causar la fusión craneosinostosis-prematura de las suturas craneales.

Emparejado-Box (*PAZ)* genes

La caja emparejada es una secuencia de ADN altamente conservado que codifica un dominio regulador de la transcripción de unión a ADN-130-amino-ácido. Nueve *PAZ* genes han sido identificados en ratones y seres humanos. En ratones éstos se han demostrado que desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso y la columna vertebral. En los humanos, las mutaciones de pérdida de función en cinco *PAZ* genes han sido identificados en asociación con anormalidades en el desarrollo (Tabla 9.2). síndrome de Waardenburg tipo 1 es causada por mutaciones en *PAX3.* Esto demuestra la herencia autosómica dominante y se caracteriza por la pérdida de audición neurosensorial, áreas de despigmentación en el cabello y la piel, patrones anormales de la pigmentación en el iris, y canto interno ampliamente espaciados (Figura 9.14). síndrome de Waardenburg muestra heterogeneidad clínica y genética; la forma de tipo 2 más común, en la que los cantos interiores no se separan ampliamente, puede ser causada por mutaciones en *MITF*

o *SOX10,* con otros casos todavía inexplicado.

La importancia de la expresión de la *PAZ* familia de genes en el desarrollo del ojo se ilustra por los efectos de las mutaciones en *PAX2* y *PAX6.* Las mutaciones en *PAX2* hacer que el síndrome renal-coloboma, en el que malformaciones renales se producen en asociación con defectos estructurales en varias partes del ojo, incluyendo la retina y el nervio óptico. Las mutaciones en *PAX6* conducir a la ausencia del iris, que se conoce como aniridia (Figura 9.15). Esta es una característica clave del síndrome WAGR (p. 243), que resulta de una deleción de genes contiguos que implica la *PAX6* locus en el cromosoma 11.

SRY-Tipo HMG Box (*SOX)* genes

SRY es el gen vinculado-Y que juega un papel importante en la determinación del sexo masculino (p. 123). Una familia de genes conocida como la *SOX* genes muestran homología con *SRY* mediante el intercambio de un dominio de 79-amino-ácido conocido como la caja HMG (grupo de alta movilidad). Este dominio HMG activa la transcripción por la flexión de ADN de una manera tal que otros factores reguladores pueden unirse con las regiones promotoras de los genes que codifican para las proteínas estructurales importantes. Estas *SOX* genes son por lo tanto reguladores de la transcripción y se expresan en tejidos específicos durante la embriogénesis. Por ejemplo,

SOX1, Sox2, y *SOX3* se expresan en el sistema nervioso de ratón en desarrollo.

En los seres humanos, se ha demostrado que las mutaciones de pérdida de función en *SOX9* en el cromosoma 17 causa displasia campomelic (Figura 9.16). Este trastorno muy poco común se caracteriza por la inclinación de los huesos largos, el cambio de sexo en los hombres cromosómicas, y muy pobre supervivencia a largo plazo. In-situ estudios de hibridación

Tabla 9.2 Desarrollo anormalidades asociadas con *PAZ* Las mutaciones génicas

Gene	Localización cromosómica	alteración del desarrollo
PAX2	10q24	síndrome renal-coloboma
PAX3	2q35	síndrome de Waardenburg tipo 1
PAX6	11p13	aniridia
PAX8	2q12	glándula tiroides ausente o ectópico
PAX9	14q12	oligodoncia

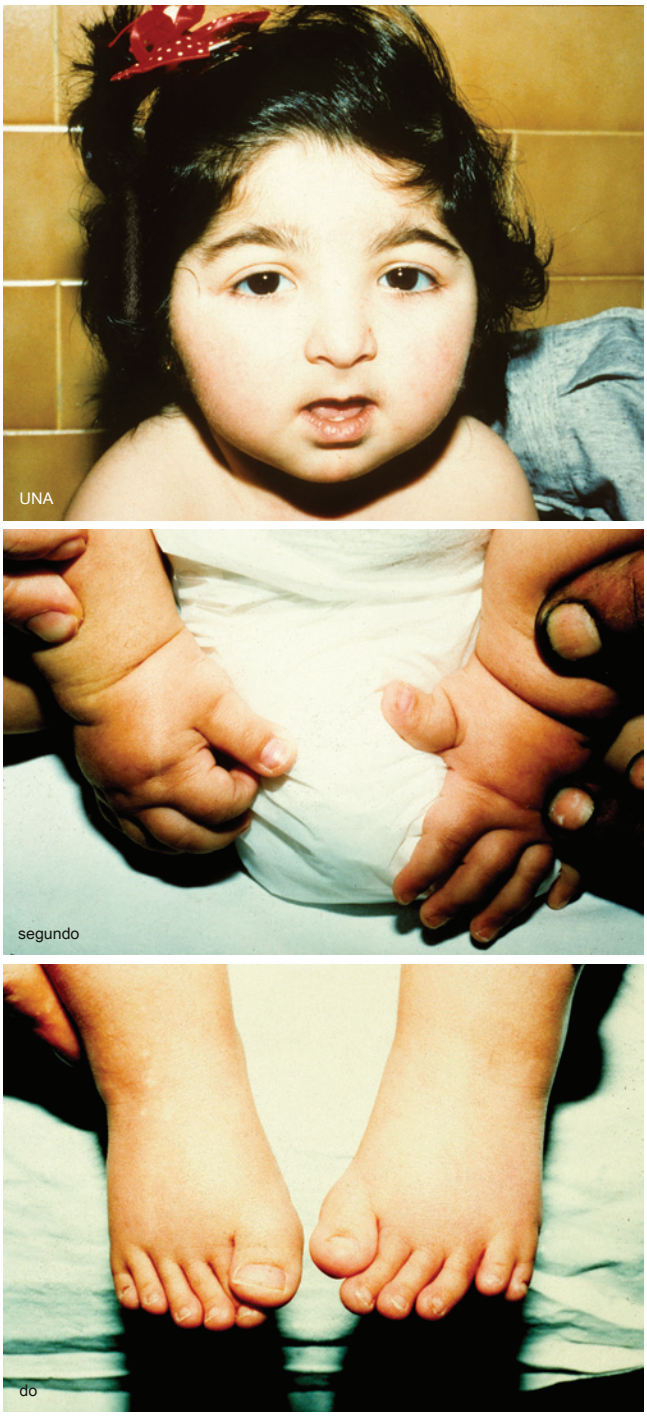


FIGURA 9.11 **Un bebé con rasgos faciales característicos (UNA) del síndrome de Rubenstein-Taybi, pulgares angulados (SEGUNDO), y polidactilia postaxial de los pies (DO). Un adulto joven (RE) con la misma condición, aunque más** levemente afectado.

en ratones han demostrado que *SOX9* se expresa en el embrión en desarrollo en el tejido primordial esquelético, donde se regula la expresión de colágeno tipo II, así como **en las crestas genitales y principios de las gónadas. *SOX9* ahora se cree que es uno de los varios genes que se expresan de aguas abajo de *SRY* en el proceso de determinación del sexo masculino (p. 123). Las mutaciones en *SOX10* son una causa del** síndrome de Waardenburg tipo 2 y puede incluir una neuropatía periférica, así como la enfermedad de Hirschsprung. Las mutaciones en

*Sox2 (*3q26) han demostrado que causa anoftalmía o microftalmia, sino también un síndrome más amplio de la atresia esofágica y la hipoplasia genital en los hombres - el síndrome de anophthalmiaesophageal-genital.

T-Box (*TBX)* genes

El gen T en ratones juega un papel importante en la especificación del mesodermo paraxial y la diferenciación notocorda. Heterocigotos para las mutaciones de pérdida de función tienen una cola corta y sacras con formato incorrecto. Este gen, que también se conoce como

brachyury, codifica un factor de transcripción que contiene ambos dominios de activador y represor. Se muestra homología con una serie de genes a través de la posesión compartida del dominio T, que también se conoce como la caja T. Estos T-caja o *TBX*

los genes están dispersos por todo el genoma humano, con algunos miembros de la familia existentes en pequeños racimos. Uno de estos grupos en el cromosoma 12 **contiene *TBX3* y *TBX5*. Pérdida de función**

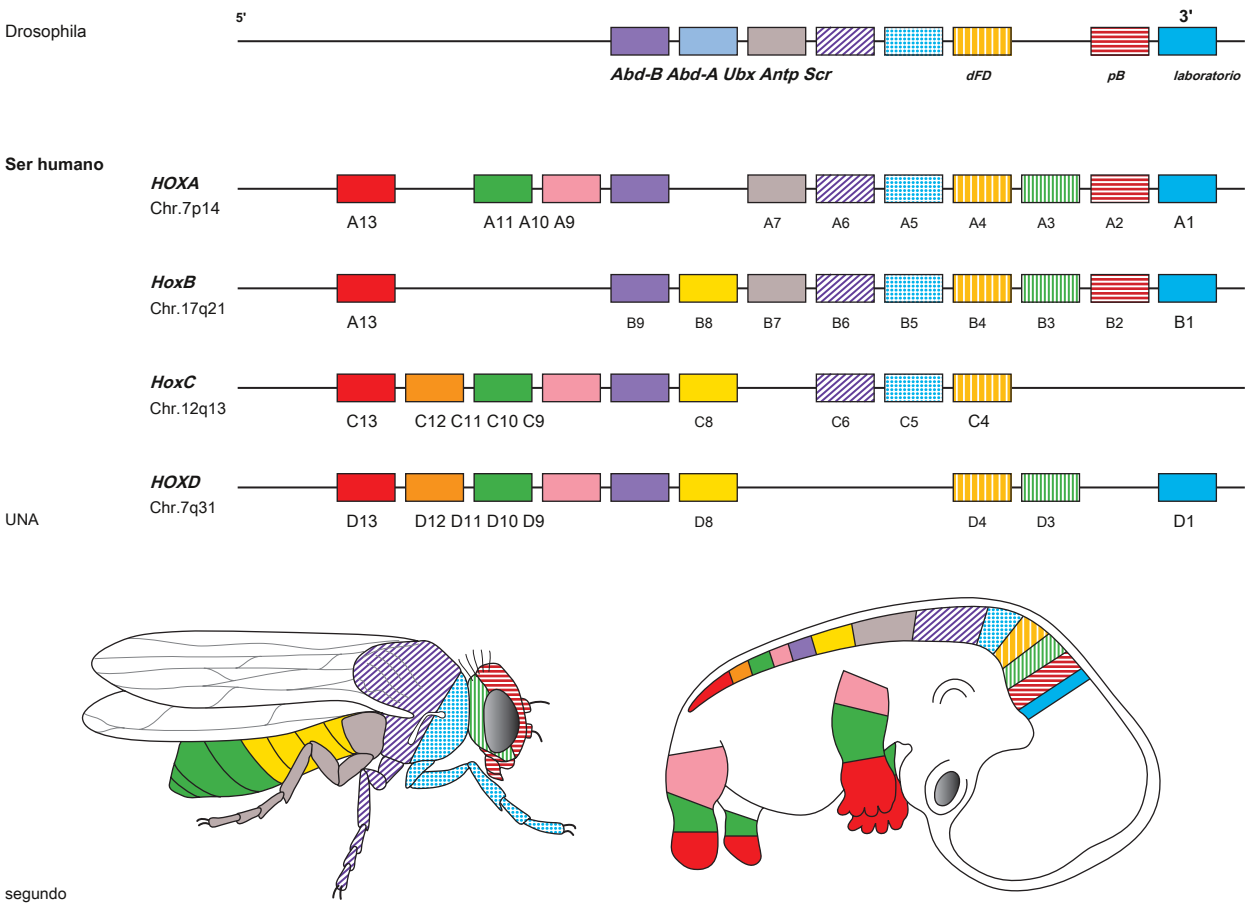


FIGURA 9.12 UNA, ***Drosophila*** **tiene ocho** ***Hox*** **genes en un único clúster mientras que hay 39** ***HOX*** **genes en los seres humanos, dispuestos en cuatro grupos situados en los cromosomas 7p, 17q, 12q, y 2q para los grupos A, B, C, y D, respectivamente. SEGUNDO,** Los patrones de expresión de *Hox* y *HOX* genes a lo largo del eje rostro-caudal en invertebrados y vertebrados, respectivamente. En los vertebrados son los racimos *paralogous* y parecen compensar entre sí. (*Reproducida de Veraksa A, Del Campo M, McGinnis W: genes patrones de desarrollo y sus funciones conservadas: de organismos modelo para los seres humanos. Mol Genet Metab 2000; 69: 85-100, con permiso).*



FIGURA 9.13 clínica (UNA) y (SEGUNDO) radiográficas de las manos en synpolydactyly debido a mutado *HOXD13*.



FIGURA 9.14 heterocromía del iris y marcada distopía ron cantho- en un lactante con síndrome de Waardenburg tipo 1, causada por una mutación en *PAX3*.

mutaciones en *TBX3* hacer que el síndrome ulnar-mamario en el que anormalidades en el desarrollo de rayos cubital en los miembros superiores están asociados con hipoplasia de las glándulas mamarias. Las mutaciones de pérdida de función en *TBX5* hacer que el síndrome de Holt-Oram. Este trastorno autosómico dominante se caracteriza por anormalidades congénitas del corazón, defectos septales auriculares más notablemente, y los defectos superiores de reducción de rayos extremidad radiales que pueden variar de hipoplasia suave (a veces duplicación) de los pulgares a casi completa ausencia de los antebrazos. *TBX6* está implicado en la escoliosis congénita, formas autosómicas dominantes y recesivos de disostosis espondilocostal, y aplasia Mülleriana (anomalías del tracto genital de la mujer).

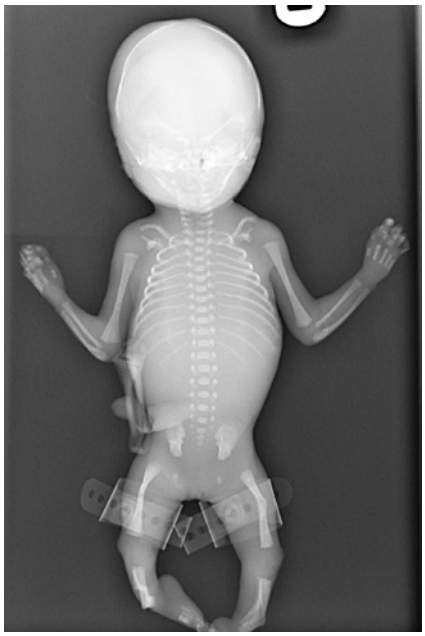


FIGURA 9.16 displasia campomelic. Esta displasia esquelética se caracteriza por la angulación de los huesos largos, especialmente en las piernas, muy pequeña escápulas, y el cambio de sexo en los hombres. Grave y potencialmente mortal de dificultad respiratoria en el período neonatal es habitual. Es causada por mutaciones en el *SOX9* gene.

Los genes dedo de zinc

El termino **dedo de zinc** se refiere a una proyección de bucle de dedo que consiste en una serie de cuatro aminoácidos que forman un complejo con un ión de zinc. Los genes que contienen un motivo dedo de zinc acto como factores de transcripción a través de la unión del dedo de zinc al ADN. En consecuencia, son buenos candidatos para los trastornos del desarrollo de un solo gen (Tabla 9.3).

Por ejemplo, un (ZFM-c) gen de dedo de zinc que contiene motivo conocido como *GLI3* en el cromosoma 7 (como se ha mencionado, un componente de la vía de SHH) ha sido implicado como la causa de dos trastornos del desarrollo. Las grandes deleciones o translocaciones que afectan *GLI3* causar Greig cefalopolisindactilia, que se caracteriza por la cabeza, mano, y las anomalías del pie como polidactilia y sindactilia (Figura 9.17 *UNA*). A diferencia de, mutaciones de cambio en *GLI3* se han reportado en el síndrome de Pallister-Hall (véase Figura 9.17 *segundo*), en el que las características clave son polidactilia, hamartomas hipotalámicos y el ano imperforado.

Las mutaciones en otro gen ZFM-c conocido como *WT1* en el cromosoma 11 puede causar tumor ambos Wilms' y un trastorno del desarrollo raro, el síndrome de Denys-Drash, en el que los genitales externos son ambiguos y hay insuficiencia renal progresiva como resultado de la nefritis. Las mutaciones en otros dos genes ZFM-C, *ZIC2* y *ZIC3*, se ha demostrado que causa defectos de holoprosencefalia y de lateralidad, respectivamente.

Tal como **polaridad** es un concepto clave en el desarrollo, por lo que también se **lateralidad,** con implicaciones para el establecimiento de un eje normal de izquierda a derecha del cuerpo. En el desarrollo muy temprano, la integridad de muchas de las mismas familias de genes anteriormente mencionada Nodal, SHH, y Notch es esencial para el establecimiento de este eje. clínicamente, **solitus situs** se le da el término de la asimetría izquierda-derecha normal, y **situs** a la inversión de la disposición normal. Hasta el 25% de los individuos con situs inversus tener un síndrome recesivo condición de Kartagener autosómica, o discinesia ciliar. Otros términos utilizados son **secuencia de isomería, heterotaxia, asplenia / polyasplenia,** y **El síndrome Ivemark.** defectos de lateralidad se caracterizan por posicionamiento anormal de desapareado

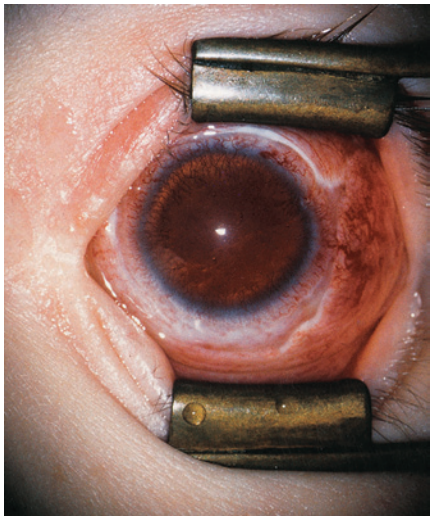


FIGURA 9.15 Un ojo que muestra ausencia del iris (aniridia). La córnea muestra vascularización anormal. (*Cortesía Sr. R. Gregson, del Centro Médico de la Reina, Nottingham, Reino Unido).*

Tabla 9.3 Desarrollo anormalidades asociadas con los genes que contienen un motivo dedo de zinc

Gene	Localización cromosómica	alteración del desarrollo
GLI3	7p13	síndrome de Greig y el síndrome de Pallister-Hall
WT1	11p13	síndrome de Denys-Drash
ZIC2	13q32	holoprosencefalia
ZIC3	Xq26	defectos de lateralidad





FIGURA 9.17 **UNA,** Los pies de un niño con Greig cephalopolysyn- dactilia. Tenga en cuenta que se muestran tanto polidactilia preaxial (dedos extra) y sindactilia (dedos fusionados). **SEGUNDO,** La mano izquierda de una mujer con síndrome de Pallister-Hall y una mutación probada en *GLI3.*

Tenga en cuenta la polidactilia postaxial y la cicatriz quirúrgica, donde se extirpó un dedo adicional que surge de entre los metacarpianos rayos normales (polidactilia mesoaxial).

órganos tales como el corazón, el hígado y el bazo, y más de 20 genes están implicados a partir de estudios en los vertebrados, con un número identificado en humanos por el estudio de las familias afectadas, con todos los principales patrones de herencia representados.

La señal de transducción ('Señalización') Genes

La transducción de señales es el proceso por el cual los factores de crecimiento extracelulares regulan la división celular y la diferenciación por una vía compleja de pasos intermedios determinados genéticamente. Las mutaciones en muchos de los genes implicados en la transducción de señales desempeñan un papel en la causa del cáncer (p. 181). En algunos casos también pueden causar anomalías de desarrollo.

los *JUBILADO* Proto-oncogén

El proto-oncogén *JUBILADO* en el cromosoma 10q11.2 codifica una tirosina quinasa de la superficie celular. mutaciones de ganancia de función, ya sea heredada o adquirida, se encuentran en una alta proporción de los cánceres de tiroides medular (capítulo 14). Las mutaciones de pérdida de función en *JUBILADO* se han identificado en aproximadamente el 50% de los casos familiares de la enfermedad de Hirschsprung, en el que hay un fallo

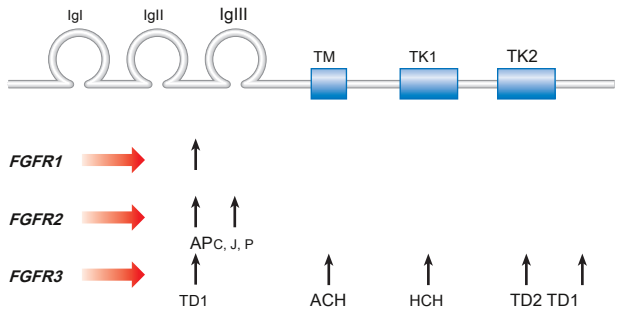


FIGURA 9.18 Estructura del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos *(FGFR).* Las flechas indican la localización de las mutaciones en los síndromes de craneosinostosis cranio- y acondroplasia grupo de las displasias esqueléticas. *Yo G,* Similar a la inmunoglobulina de dominio; *TM,* dominio de transmembrana; *TK,* dominio de la quinasa tirosina; *PAG,* síndrome de Pfeiffer; *UNA,* síndrome de Apert; *DO,* síndrome de Crouzon; *J,* Jackson-Weiss syn drome; *TD,* displasia tanatofórica; *ACH,* acondroplasia; *HCH,* hipoacondroplasia.

de la migración de las células ganglionares a la submucosa y plexos mientérico del intestino grueso. Las consecuencias clínicas suelen ser evidentes poco después del nacimiento, cuando el niño se presenta con distensión abdominal y obstrucción intestinal.

Los receptores de FGF

FGF juegan un papel clave en la embriogénesis, incluyendo la división celular, la migración y la diferenciación. La transducción de señales de FGF extracelular está mediada por una familia de receptores de cuatro transmembrana tirosina quinasa. Estos son los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), cada uno de los cuales contiene tres componentes principales: una región extracelular con tres dominios immunoglobulinlike, un segmento transmembrana y dos dominios de tirosina quinasa intracelulares (Figura 9.18). Las mutaciones en los genes que codifican para FGFR han sido identificados en dos grupos de trastornos del desarrollo (Mesa 9.4), Y estos están activando o ganancia de función mutaciones (pag. 20). Estos son los síndromes de craneosinostosis y la familia de la acondroplasia displasias esqueléticas. Los síndromes de craneosinostosis, de los cuales el síndrome de Apert (Figura 9.19) Es el más conocido, se caracterizan por fusión prematura de las suturas craneales, a menudo en asociación con anomalías de manos y pies, como sindactilia (fusión de los dígitos). síndrome de Apert es causada por una mutación en uno de los adyacentes *FGFR2* residuos en los péptidos que enlazan los bucles segundo y tercero de inmunoglobulina (ver Figura 9.18). En contraste, las mutaciones en el tercer

Tabla 9.4 Trastornos del desarrollo causada por mutaciones en los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos

Síndrome del	Cromosoma gen
Síndromes de craneosinostosis	
FGFR1	8p11 Pfeiffer
FGFR2	10q25 Apert Crouzon Jackson-Weiss Pfeiffer
FGFR3	4p16 Crouzon (con acantosis nigricans)
displasias esqueléticas	
FGFR3	4p16 La acondroplasia displasia Hipocondroplasia Tanatofórica



FIGURA 9.19 **síndrome de Apert, debido a mutado *FGFR2*. Vistas de la cara (UNA), la mano (SEGUNDO), y el pie (DO) de un niño. Un adulto afectado se muestra en (D), (E), y (F).**

bucle de inmunoglobulina puede causar ya sea el síndrome de Crouzon, en el que las extremidades son normales, o síndrome de Pfeiffer, en el que los pulgares y de los pies son amplias. La acondroplasia es la forma más comúnmente encontrado genética de baja estatura (Figura 9.20). Las extremidades muestran proximal acortamiento ('rizomélico') y la cabeza se agranda con abombamiento frontal. La inteligencia y la esperanza de vida son normales. La acondroplasia casi siempre es causada por una mutación en, o cerca de, el dominio transmembrana de *FGFR3*. El dominio transmembrana mutación común, G380R o c.1138G> A, da como resultado la sustitución de un residuo de glicina por arginina-un aminoácido nunca se encuentra normalmente en las membranas celulares. Esto a su vez parece mejorar la dimerización de la proteína que cataliza la señalización aguas abajo. Hipocondroplasia, una forma más leve de displasia esquelética con el tronco y las extremidades cambios similares, pero la forma normal de la cabeza y el tamaño, es causada por mutaciones en el dominio proximal de la tirosina quinasa (intracelular) de *FGFR3*. Por último, la displasia tanatofórica, una forma mucho más grave e invariablemente letal de displasia esquelética, es causada por mutaciones en cualquiera de los péptidos que unen el segundo y tercer dominios de inmunoglobulina (extracelulares) de *FGFR3,* o el distal *FGFR3* dominio quinasa de tirosina. El mecanismo por el cual estas mutaciones causan acortamiento del esqueleto no se entiende completamente en la actualidad. Las mutaciones no pueden tener efectos de pérdida offunction como niños con el síndrome de Wolf-Hirschhorn (p. 243), que se debe al cromosoma 4p microdeleciones que incluyen *FGFR3,* no muestran anormalidades esqueléticas similares.

El faríngea Arcos

Los faríngea (o branquiales) arcos corresponden al sistema de enmalle de vertebrados inferiores y aparecen en las semanas cuarta y quinta de desarrollo. Cinco arcos (segmentada) faríngeas en seres humanos surgen lateral a las estructuras de la cabeza (Figura 9.21) Y cada uno comprende células de las tres capas germinales y la cresta neural. El revestimiento de la faringe, tiroides, paratiroides y surge de la endodermo, y el exterior



FIGURA 9.20 **Dos pacientes jóvenes con acondroplasia. (UNA)** **Un bebé, que muestra abombamiento frontal típico y el exceso de pliegues de la piel debido a los huesos largos cortos. (SEGUNDO)** Un niño mayor que es parte de una familia con acondroplasia.

es la llave. De hecho, las mutaciones en este gen se han encontrado en algunas anormalidades congénitas del corazón y es posible que *TBX1* es el gen clave para otros elementos del fenotipo.

El papel de los cilios en anomalías del desarrollo

En los últimos años, el papel vital del cilio humilde en el movimiento de conducción o el flujo de partículas a través de las superficies epiteliales se ha convertido cada vez más evidente. Al igual que con otras áreas de la biología celular y molecular, aprendemos más acerca de cilios móviles cuando están disfuncional-el resultado puede ser grandes anomalías del desarrollo.

Los cilios son el equivalente de los flagelos de la biología en general y comparten identidad estructural. Son protuberancias similares a pelos de la **superficie celular (Figura 9.23), hasta 20 µ m de largo y, presentes en gran número** en la superficie celular apical, superó en ondas coordinados. En sección transversal consisten en un andamio de nueve dobletes de microtúbulos que rodean un par central. Los dobletes central y exterior están conectados por radios radiales, que producen la fuerza necesaria para doblar el cilio; brazos de dineína facilitar este movimiento. Ellos limpiar la mucosidad del epitelio respiratorio, en coche esperma a lo largo de la trompa de Falopio, y se mueven líquido cefalorraquídeo en las cavidades del sistema nervioso central. En el desarrollo, los cilios en el nodo de organización del embrión de los vertebrados realizar un movimiento circular, flotando moléculas unidireccionalmente y ayudar a establecer la asimetría izquierda-derecha.

Aparte de su función mecánica obvia, que conceptualmente es sencillo, parece cada vez más probable que los cilios se comportan como antenas moleculares que detectan moléculas de señalización extracelular. El erizo Sonic y vías de señalización Wnt dependen en una medida de la integridad funcional ciliar para la señalización óptima. Por lo tanto, la función ciliar defectuoso puede tener un impacto en una amplia gama de procesos de desarrollo y las vías. Los defectos en las proteínas ciliar sí mismos conducen a efectos fenotípicos de amplio alcance que incluyen degeneración de la retina, anosmia, renal, hepática, y la formación de quiste pancreático, polidactilia postaxial, y situs inversus. Estos síndromes **reconocibles se denominan 'ciliopatías' (Tabla 9.6). Uno de ellos, el síndrome de** polidactilia corto costilla, que sigue herencia autosómica recesiva y es debido a **mutado *DYNC2H1 (entre otros), se muestra en Figura 9.24 . Las características de los síndromes mencionados en Tabla 9.6 superposición con muchos otros*** síndromes múltiples anomalías congénitas y la función de los cilios en la genética del desarrollo no se puede subestimar.

capa epidérmica surge de la ectodermo. La musculatura surge de la mesodermo, y estructuras óseas de cresta neural Células. La separación de los arcos están las hendiduras faríngeas externamente y las bolsas faríngeas internamente; éstos tienen destinos importantes. Numerada desde el extremo rostral, el primer arco forma la mandíbula y los músculos de la masticación; la primera hendidura está destinado a ser el meato auditivo externo, y la primera bolsa del aparato de oído medio. El segundo arco forma el aparato y los músculos de la expresión facial hioides, mientras que la tercera bolsa se convierte en el timo, y la tercera y cuarta bolsas se las paratiroides. Las arterias dentro de los arcos tienen destinos importantes también y, después de la remodelación, dan lugar a los sistemas arteriales aórtica y pulmonar. Algunos de los síndromes, malformaciones, los patrones de herencia y mecanismos genéticos asociados con el primer y segundo **arcos faríngeos se enumeran en Tabla 9.5 . Uno de ellos, el síndrome de branquio-oculofacial (BOFS), se ilustra en la Figura 9.22 . Sin embargo, la condición** más conocida debido al desarrollo perturbado de estructuras de los faríngeas tercera y cuarta bolsas-es el síndrome de DiGeorge, también conocido como **síndrome velocardiofacial, y bien se ha descrito anteriormente por sedla do ková de** Praga en 1955. Esto se trata en más detalle en el capítulo 17 (p. 245) y los resultados de un 3Mb submicroscópica deleción del cromosoma 22q11.2 en banda **con la pérdida de algunos 30 genes. Los estudios en ratones (el equivalente, o syntenic,** región está en el cromosoma de ratón

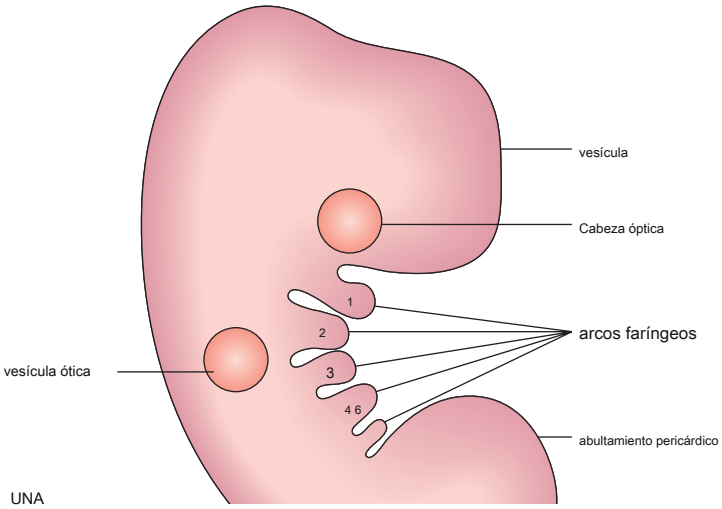
La extremidad como un modelo de desarrollo

Cuatro fases principales se reconocen en desarrollo de las extremidades: (1) iniciación, (2) la especificación, (3) la diferenciación de tejidos, y (4) el crecimiento. La comprensión de estas etapas y sus mecanismos moleculares sigue creciendo y puntos de vista se han recogido a partir del estudio de desarrollo de las extremidades en pollos y ratones en particular, así como dilucidar las causas de diversas anomalías en las extremidades en el hombre.

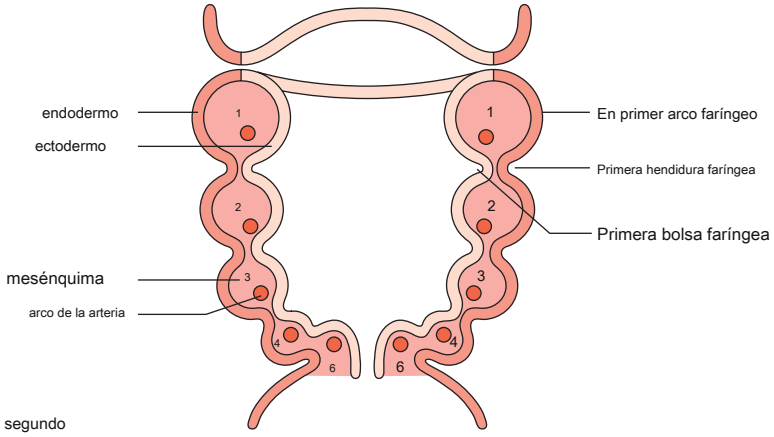
Iniciación y Especificación

la formación del brote se cree que está iniciado en aproximadamente 28 días por **un miembro de la *FGF* la familia como lo ilustra el desarrollo de una extremidad adicional si *FGF1, FGF2,* o *FGF4* se aplica a un lado de un embrión de pollo. Durante la iniciación extremidad normal *FGF8* transcripciones se han identificado** en

16) sugieren que la pérdida de genes más significativo es el de *TBX1,* **expresa fuertemente en todo el aparato faríngeo. heterocigóticos *TBX1* ratones** knock-out muestran cuarta arterias arco faríngeo hipoplasia o ausentes, lo que **sugiere que *TBX1* en humanos**



UNA



segundo

FIGURA 9.21 **El faríngea (o branquial) aparato. La vista lateral (UNA) muestra los arcos cinco faríngeos cerca de la cabeza embrionario y la sección transversal (SEGUNDO) muestra** la disposición básica de la que muchas estructuras de cabeza y cuello, así como el corazón, se desarrollan. Los seres humanos y los ratones no tienen ningún arco. 5. (*Redibujado de Graham A, Smith un patrón de 2001, los arcos faríngeos. Bioensayos 23: 54-61, con permiso de Wiley-Liss Inc., una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)*



FIGURA 9.22 **Branquio-óculo-facial síndrome (BOFS), una condición que afecta el 1 y 2 de la faringe arcos. UNA, un niño pequeño con un pseudocleft del labio superior, aplanada punta de la nariz y fosas nasales anterverted; SEGUNDO, el mismo niño que muestra una lesión del seno branquial cutánea típica; DO, al niño con su madre (que también tiene las orejas** pequeñas) y la abuela - todo claramente afectado con pseudoclefts.

Tabla 9.5 Algunos de ellos asociados Síndromes y malformaciones con el primer y segundo arcos faríngeos

Síndrome	malformaciones	Herencia	mecanismos
Óculo-auriculovertebral espectro (OVAs; síndrome de Goldenhar)	microsomía hemifacial, malformaciones del oído; dermoides epibulbares; hendiduras ocasionales; (anomalías vertebrales cervicales)	Por lo general esporádica. AD ocasional y AR familias informaron	factores no genéticos probables locus 14q32.1 en Posible
Síndrome de Treacher Collins	La hipoplasia del maxilar y la mandíbula; downslanting fisuras palpebrales con coloboma del párpado inferior; paladar hendido; la discapacidad auditiva	ANUNCIO	mutación en *TCOF1* gene
síndrome branquio-oculofacial (BOFS)	defectos de los senos de la hendidura branquial; una hendidura o pseudocleft labio / paladar; anomalías oculares incluyendo microftalmia y la obstrucción del conducto lagrimal	ANUNCIO	mutación en *TFAP2A* gene
Branquio-oto-renal (BOR) síndrome	cara larga y estrecha; aplasia o estenosis del conducto lagrimal; anomalías externas del oído e interior-y pozos preauricular	ANUNCIO	mutación en *EYA1, SIX5,* posible locus 1q31 en
secuencia de Pierre-Robin	Micrognatia, paladar hendido, glosoptosis (lengua posterior colocado); si sindrómica, puede estar asociada con anomalías de las extremidades y o enfermedad cardíaca congénita	Varios: esporádico si se produce como un complejo de malformación aislada; formas-sindrómica tanto AD y familias AR reportados	Los casos esporádicos pueden ser una secuencia de deformación secundaria a oligohidramnios. Una forma AD segrega con una deleción de 75 kb en 17q24, lo que puede afectar a la expresión de *SOX9* (Displasia campomélica)
Síndrome de Townes-Brock	(") sátiro orejas malformadas, pérdida auditiva neurosensorial, marcas en la piel preauricular; (Ano imperforado, pulgares trifalángicos, defectos cardíacos / renales)	ANUNCIO	mutación en *SALL1*
El síndrome aurículo-condilar	, orejas malformadas prominentes; anormal de la articulación temporomandibular; microstomía	ANUNCIO	Un locus, asignada a 1p21-q23
(OFD) Síndromes orofacial-digital (tipos I a X)	lengua hendido o lobulada; paladar hendido; frenillos por vía oral; (Braquidactilia anomalies- digital, polidactilia, sindactilia, clinodactilia)	XLD (OFD1, OFD7) XLR (OFD8, OFD9) AR (OFD2, OFD3, OFD4, OFD5), OFD6, OFD9) AD (OFD7)	OFD1 debido a la mutación en *CXORF5* (Xp22)
(OPD) síndrome Oto-palato-digitales	cresta prominente supraorbital, puente nasal ancho, downslanting fisuras palpebrales, baja de las orejas, micrognatia microstomía; (Anormalidades-restringidas esquelético crecimiento, tórax estrecho, platispondilia, se inclinó huesos largos)	XL semidominante	mutación en *FLNA (* Xq28)

ANUNCIO, Dominante autosómico; *ARKANSAS,* autosómica recesiva; *XLD,* Ligada al cromosoma X dominante; *XLR,* X recesiva ligada.

Tabla 9.6 Los ciliopatías humanos: aquellas enfermedades de Desarrollo conocidos para ser debido a defectuoso cilios

Enfermedad / síndrome de	Gene	El locus del cromosoma	Sistema (s) del cuerpo afectada
síndrome de Alström	*ALMS 1*	2p13	Retina, tejido adiposo, endocrino, corazón
Jeune la distrofia torácica asfixiante	*IFT80*	15q13	Esqueleto
Síndrome de Bardet-Biedl	*BBS1-BBS14*	Múltiple	Multisystem, incluyendo retina, riñón, esqueleto
displasia Cranioectodermal (síndrome Sensenbrenner)	*IFT122*	3q21.3	Riñón hígado
	WDR35	2p24.1	
	IFT43	14q24.3	
	WDR19	4p14	
El síndrome de Ellis van Crefeld	*EVC1, ECV2*	4p16	Esqueleto, corazón
síndrome de Joubert	*JBTS1 (+* otros)	9q34.3	Cerebro
Amaurosis congénita de Leber	*GUCY2D, RPE65 (+* otros)	17p13, 11p31 (+ otros)	Retina
síndrome de McKusick-Kaufman	*BBS6*	20p12	Extremidad, corazón, tracto urogenital
El síndrome de Meckel-Gruber	*MKS1 (+* otros)	17q23 (+ otros)	Cerebro, riñón, hígado
Nefronoptisis (tipos 1-4)	Nephrocyston (+ otros)	Múltiple	Riñón
síndrome de Oro-facio-digital de tipo 1	*OFD1 (+* otros)	Xp.22 (+ otros)	Skeleton (extremidades, cara)
Poliquistico enfermedad en los riñones	Múltiple	Múltiple	Riñón
discinesia ciliar primaria (síndrome Kartegener)	Múltiple	Múltiple	Multisistema
El síndrome de Senior-Loken	Múltiple	Múltiple	Retina, riñón
síndrome de polidactilia corto costilla	*DYNC2H1*	11q13	Esqueleto, riñón, tracto urogenital

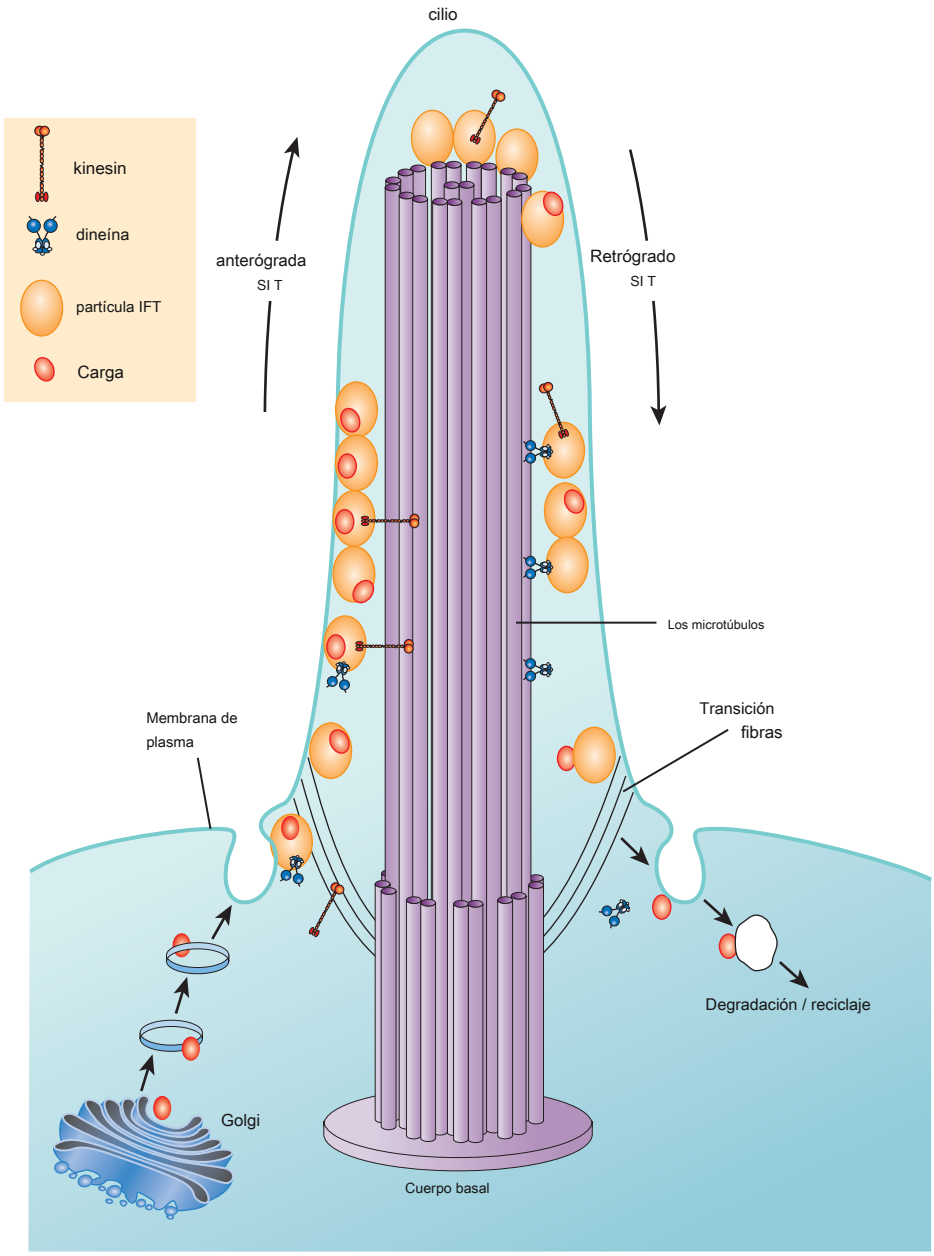


FIGURA 9.23 La estructura de un cilio. Nueve dobletes de microtúbulos proporcionan el andamio principal y rodean un doblete de microtúbulos en el centro.

mesénquima cerca del sitio de iniciación. *FGF8* expresión es probablemente controlada por *HOX* genes, que determinan el tipo extremidad (extremidad anterior o de las extremidades posteriores) y el número.

La diferenciación de tejidos y el crecimiento

Una vez se ha iniciado la formación de la extremidad, una zona localizada de ectodermo engrosado en la punta del miembro, conocido como el **cresta ectodérmica apical (AER),** produce señales de crecimiento tales como *FGF4* y *FGF8,* que mantener un mayor crecimiento y establecer el eje proximo-distal (Figura 9.25). La expresión del gen *TP63* es crucial para el mantenimiento de la AER y, cuando está mutado este gen, malformaciones handfoot divididas resultado de ello, a menudo junto con la hendidura oral y otro síndrome de displasia-clefting anomalías-ectrodactilia-ectodérmico. Las señales procedentes de otra área localizada en el margen posterior de la yema en desarrollo, conocido como el **zona de actividad polarizante,** determinar el eje anteroposterior. Uno de estos señales es *SHH (* pag. 107), que actúa en concierto con otro *FGF* genes, *GLI3,* y otra familia de genes, que produce BMPs. Otra morfógeno, ácido retinoico, se cree que juega un papel importante en esta etapa en la determinación de desarrollo en el margen anterior de la yema de la extremidad.

El desarrollo posterior implica la activación de genes de la *HOXA* y *HOXD* clusters en las células mesenquimales no diferenciadas en proliferación debajo de la AER. Esta área se conoce como la zona de progreso. Las células en diferentes regiones expresan diferentes combinaciones de *HOX* genes que determinan local de la proliferación celular, la adhesión, y la diferenciación. abajo objetivos de la *HOX* grupos de genes aún no se han identificado. Otros genes que tienen claramente un papel clave son los de la

T-box familia, discutido previamente, y *SALL4,* que está mutado en el síndrome de Okihiro (defectos rayos radial con movimientos anormales de los ojos resultantes de parálisis congénita que afecta al sexto nervio craneal).

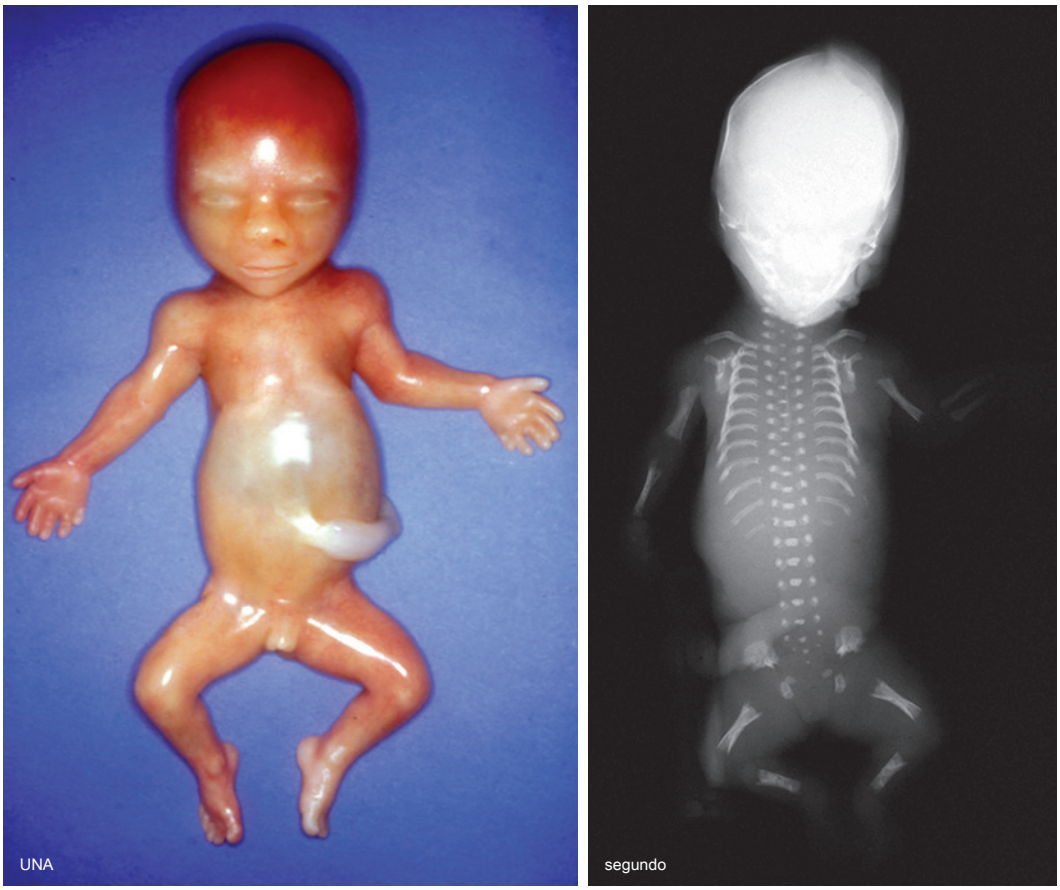


FIGURA 9.24 síndrome de polidactilia corto costilla. UNA, El pecho del feto es estrecha y polidactilia postaxial afecta a las cuatro extremidades. SEGUNDO, Como se ve en esta de rayos x, las costillas del feto son muy cortos.

FGF siguen siendo importantes durante las etapas posteriores del desarrollo de las extremidades. En este contexto se hace fácil entender por qué anomalías en las **extremidades son una característica de trastornos como el síndrome de Apert (ver Figura 9.19), En el que se han identificado mutaciones en los dominios extracelulares de *FGFR2*.** la señalización de Wnt también es parte integral de desarrollo de las extremidades y **homocigotos (o heterocigoto compuesto) mutaciones de *LRP4,* la proteína de la que forma un complejo con Frizzled en la vía canónica de Wnt (ver Figura 9.5), Dan lugar a** la condición síndrome Cenani-Lenz, una condición caracterizada por la fusión / sindactilia digital, oligodactilia, anomalías renales, y dismorfia facial.

Los genes del desarrollo y cáncer

Varios genes que juegan un papel importante en la embriogénesis también se ha demostrado que **desempeñan un papel en la causa del cáncer (Tabla 9.7).**

Esto no es sorprendente, dado que muchos genes de desarrollo se expresan a lo largo de la vida en procesos tales como la transducción de señales y la transcripción **de señales (ver Figura 14.5 , pag. 181). Se ha demostrado que varios mecanismos** diferentes pueden dar cuenta de la diversidad fenotípica demostrado por estos llamados teratogenes.

Ganancia de función Versus mutaciones de pérdida de función

Ya se ha hecho del papel causal de la *JUBILADO* proto-oncogén en la enfermedad de Hirschsprung familiar, así como tanto en el cáncer medular de tiroides hereditario y esporádico (p. **113). El producto de proteína codificada por *JUBILADO* se compone de tres dominios** principales: un dominio extracelular que se une a un factor neurotrófilos derivado de la línea celular glial, un dominio transmembrana,

Tabla 9.7 Los genes que pueden causar tanto del desarrollo de anomalías y cáncer

Gene	Cromosoma	Anomalía del desarrollo	Cáncer
PAX3	2q35	síndrome de Waardenburg tipo 1	rabdomiosarcoma alveolar
EQUIPO	4q12	piebaldismo	leucemia de mastocitos
PTCH	9q22	síndrome de Gorlin	Carcinoma de células basales
JUBILADO	10p11	La enfermedad de Hirschsprung	MEN2A, MEN2B, carcinoma medular de tiroides
WT1	11p13	síndrome de Denys-Drash	tumor de Wilms

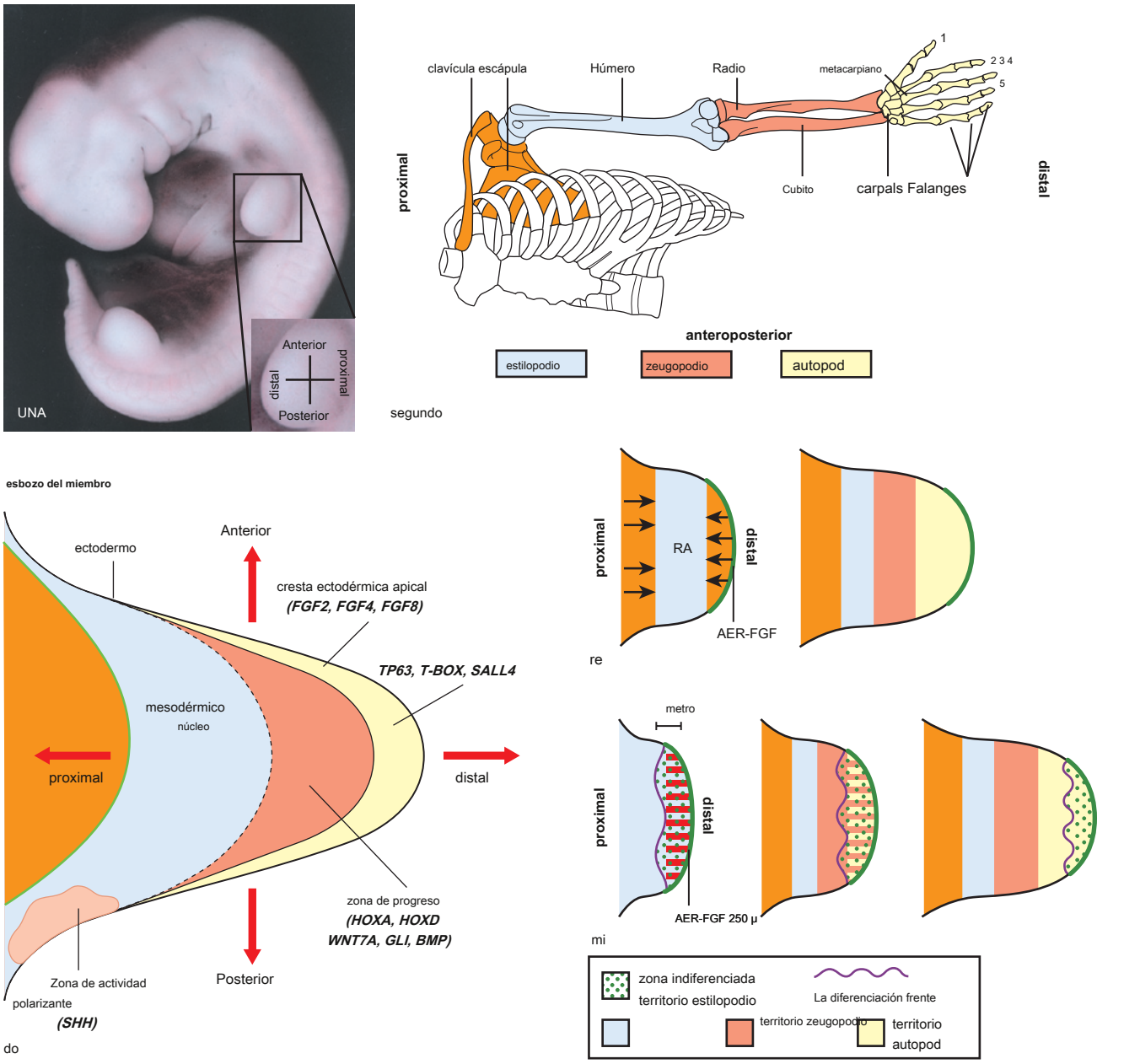


FIGURA 9.25 **Representación simplificada del desarrollo de las extremidades de los vertebrados. UNA,** La extremidad emergente yema en un embrión de los vertebrados, con ejes definidos. **SEGUNDO,** Diagrama del esqueleto miembro superior humano, los colores de las partes componentes correspondientes a las regiones descritas en (**DISCOS COMPACTOS**) y (**MI**). **DO,** Las diversas regiones de desarrollo de la yema de la extremidad, con las regiones de expresión de genes clave resaltados.

RE, MI, El papel del ácido retinoico (RA) y FGF en la determinación de las regiones segmentales en el primordio de la extremidad.

y un dominio de tirosina quinasa intracelular que activa la transducción de señales (Figura 9.26 **).** Las mutaciones que causan resultado la pérdida de la función en la enfermedad de Hirschsprung. Estos incluyen deleciones enteros de genes, pequeñas deleciones intragénicas, mutaciones sin sentido, y mutaciones de corte y empalme que llevan a la síntesis de una proteína truncada.

En contraste, las mutaciones que causan un resultado efecto de ganancia de función en cualquiera 2A tipo o tipo 2B neoplasia endocrina múltiple (MEN). Estos trastornos se caracterizan por una alta incidencia de carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma. Las mutaciones activadoras que causan MEN-2A se agrupan en cinco residuos de cisteína en el dominio extracelular. MEN-2B, que difiere de MEN-2A, en que los individuos afectados son altos y delgada, generalmente es causada por una mutación única en un residuo de metionina en el dominio tirosina quinasa.

Los reordenamientos somáticos

La activación de la *JUBILADO* proto-oncogén puede producirse por un mecanismo diferente por lo que la región genómica que codifica el dominio intracelular se yuxtapone a uno de varios genes activadores que normalmente se expresa **preferentemente en la glándula tiroides. El híbrido recién formado *JUBILADO* gen** produce una nueva proteína cuya actividad no es dependiente de ligando. Estos reordenamientos somáticos se encuentran en una alta proporción de carcinomas papilares de tiroides, que muestran una incidencia particularmente alta en

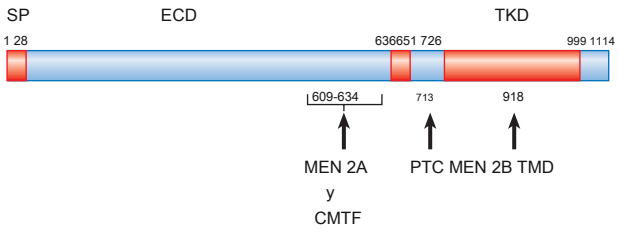


FIGURA 9.26 los *JUBILADO* proto-oncogén. Los sitios de mutación más comunes en las diferentes entidades clínicas asociadas con *JUBILADO* se indican. Los números se refieren a los residuos de amino-ácidos. *SP,* péptido señal; *ECD,* dominio extracelular; *TMD,* dominio de transmembrana; *TKD,* dominio de la quinasa tirosina; *HOMBRES,* adenomatosis endocrina múltiple; *CMTF,* carcinoma de tiroides medular familiar. La flecha encima *PTC (* carcinoma papilar de tiroides) indica el sitio de transposición somática para la formación de nuevas formas híbridas de *JUBILADO. (Adaptado de Pasini B, Ceccherini I, Romeo G 1996 mutaciones de RET en la enfermedad humana Trends Genet 12:.. 138-144)*

niños que fueron expuestos a la radiación después del accidente de Chernobyl en 1986.

PAX3 proporciona otro ejemplo de un gen del desarrollo que puede causar cáncer si se fusiona a nuevas secuencias de ADN. Una translocación específica entre los cromosomas 2 y 13 que resulta en una nueva transcripción quimérico conduce al desarrollo en niños de un tumor de pulmón rara llamada rabdomiosarcoma alveolar.

Efectos posicionales y los genes de desarrollo

El descubrimiento de una anomalía cromosómica, tal como una translocación o inversión, en una persona con un síndrome de desarrollo de un solo gen proporciona una fuerte indicación de la posición probable del locus de la enfermedad, ya que es probable que uno de los puntos de interrupción implicado en el reordenamiento se han alterado el gen correspondiente. Sin embargo, en unos pocos casos, se ha sabido que el punto de interrupción cromosoma en realidad se encuentra aproximadamente 10 a 1000 kb aguas arriba o aguas abajo del gen que posteriormente se muestra a ser mutado en otros individuos afectados (Tabla 9.8). La explicación probable es que el punto de interrupción ha separado la parte de codificación del gen de elementos reguladores contiguos, similar al escenario discutido en relación con SHFM tipo 1 (ver Figura 9.2).

hidatiforme Moles

Ocasionalmente resultados de concepción en un embarazo anormal en el que la placenta consiste en una masa desorganizada proliferación conocido como una mola hidatiforme. Estos cambios pueden ser ya sea parcial o completa (Tabla 9.9).

Mola hidatidiforme parcial

El análisis cromosómico de tejido de moles parciales revela la presencia de 69 cromosomas, es decir, la triploidía (p. 238). Utilizando polimorfismos de ADN, se ha demostrado que 46 de estos cromosomas siempre se derivan del padre, con el 23 restante ser de origen materno. Esta duplicación de la contribución paterna haploide normal de 23 cromosomas puede ser debido a la fertilización por dos espermatozoides, que se conoce como **dispermy,** o a la duplicación de un cromosoma esperma haploide establecido por un proceso conocido como **endorreduplicación.**

En estos embarazos el feto rara vez sobrevive a término. concepciones triploides sobreviven a término sólo cuando el complemento cromosómico adicional se deriva la madre, en el que no se producen de casos parcial cambios hidatiformes. Incluso en estas situaciones, es extremadamente raro que un bebé triploide para sobrevivir durante más de unas pocas horas o días después del nacimiento.

Tabla 9.8 Los genes de desarrollo que muestran un efecto Posición

Gene	Cromosoma	Anomalía del desarrollo
GLI3	7p13	Greig cefalopolisindactilia
SHH	7q36	holoprosencefalia
PAX6	11p13	aniridia
SOX9	17q24	displasia campomelic

Tabla 9.9 Características de los parciales y completas mola hidatidiforme

	Mole parcial	Mole completa
No. de cromosomas	69	46
origen parental de los cromosomas	23 46 materna paterna	Los 46 paterna
presente feto	Sí, pero no es viable n	
potencial maligno	Muy bajo	Alto

Mola hidatidiforme completa

Las molas completas tienen sólo 46 cromosomas, pero estos son exclusivamente de origen paterno. Un topo completa es causada por la fertilización de un óvulo vacío o bien por dos espermatozoides o por un solo espermatozoide que sufre endorreduplicación. La situación opuesta de un desarrollo del huevo que experimenta sin ser fertilizado por un espermatozoide, un proceso conocido como partenogénesis, se produce en los animales inferiores, tales como artrópodos, pero se ha informado en un ser humano en una sola ocasión, siendo esta en la forma de fusión quimérica con otra línea celular que tenía un complemento normal de sexo masculino-derivado.

La principal importancia de las molas completas radica en su potencial para experimentar un cambio maligno en coriocarcinoma invasivo. Esto por lo general puede tratarse con éxito mediante la quimioterapia, pero si no se trata el resultado puede ser fatal. cambio maligno sólo se ve muy raramente con lunares parciales.

Expresión diferente de los padres en Trofoblasto y embryoblast

Los estudios en ratones han demostrado que cuando todos los genes nucleares en un cigoto se derivan del padre, el embrión no se desarrolla, mientras que el desarrollo del trofoblasto procede relativamente intacta. Por el contrario, si todos los genes nucleares son de origen materno, el embrión se desarrolla con normalidad, pero el desarrollo extraembrionario es pobre. Las observaciones descritas anteriormente en moles parciales y completas indican que existe una situación comparable en humanos, con *paternalmente* genes derivados ser esencial para el desarrollo del trofoblasto y *maternalmente* siendo necesario genes derivados para el desarrollo embrionario temprano. Estos fenómenos son relevantes para el concepto de la epigenética.

La epigenética y el Desarrollo

El concepto de 'epigenética' no es reciente. Epigénesis fue planteado por primera vez como un tema por Conrad Waddington en 1942 y se refiere, en esencia, que el desarrollo de programas y procesos de desarrollo de un cigoto-el corazón del desarrollo embrionario indiferenciado. Esto equivale aproximadamente con

nuestra comprensión moderna del control de la expresión génica del desarrollo y las vías de señalización. Se incorporó el concepto de los mecanismos moleculares que se 'limpiado' y 'reset' en algún momento de su ciclo de vida, como se mencionó anteriormente. Aunque esto es todavía válido, el término en el uso actual se amplía para incluir cambios heredables a la expresión de genes que son *no*

de las diferencias en el código genético. Tales estados de expresión de genes pueden ser transmitidos de forma estable a través de células divisiones- ciertamente mitosis pero también a veces meiosis (por lo tanto no necesariamente sujetas a un proceso de 'puesta a cero'). por lo tanto, un genotipo puede dar lugar a más de un fenotipo, dependiendo de la 'estado epigenético' de un locus o loci.

El mecanismo para la epigénesis, y modificación del ADN, por tanto, con la consecuencia de influencias aguas abajo en la regulación de genes, es generalmente la bioquímica, covalente **metilación** de nucleótidos. Esto parece conducir a una serie de pasos que altera la estructura de la cromatina local. En genética humana los fenómenos epigenéticos mejor reconocidas son inactivación del cromosoma X, que se describe a continuación, y la expresión génica específica de los padres de origen (impronta parental), que se realiza cuando se producen errores de dar lugar a Prader-Willi y Angelman (p. 78), y Beckwith-Wiedemann y síndromes Russell-plata (pp. 79-80).

Hay mucho interés, sin embargo, en la posibilidad de que los estados epigenéticos pueden ser influenciados por factores ambientales en el útero, como la obesidad materna y la diabetes mellitus tipo 2, así como las toxinas ingeridas. En estudios con animales existen evidencias de que el entorno nutricional y de comportamiento puede dar lugar a diferentes 'epialelos', y en las poblaciones humanas Estudios epidemiológicos han demostrado correlaciones convincentes de la madre (y en algunos casos los abuelos) del estado nutricional con el inicio tardío cardiovascular y metabólica, endocrina enfermedad. Algunas de estas pruebas ha venido de la correlación de la exposición hambre peri-concepcional, donde existen datos fiables, a los patrones de metilación de ADN de 60 años más tarde. Otros estudios utilizando ADN en bancos de cohortes de nacimiento han encontrado cierta correlación entre los patrones de metilación y la posterior composición de grasa corporal en la infancia después.

Inactivación del cromosoma X

Como se desarrollaron técnicas para el estudio de los cromosomas, se observó que en ratones hembra uno de los cromosomas X a menudo difieren de todos los demás cromosomas en la medida en que se condensó. En 1961 Dr Mary Lyon propone que este cromosoma X heteropyknotic se inactivó, citando como evidencia sus observaciones en el patrón de mosaico de coloración de la piel observado en los ratones se sabe que son heterocigotos para genes ligados a X que influyen en el color del pelaje. Los acontecimientos posteriores han confirmado la validez de la hipótesis de Lyon, y en reconocimiento de su previsión del proceso de inactivación del cromosoma X (XCI) se refiere a menudo como **lyonización.**

El proceso de XCI se produce al principio del desarrollo en aproximadamente 15 a 16 días de gestación, cuando el embrión se compone de aproximadamente 5000 células. Normalmente uno de los dos cromosomas X puede ser inactivado en cualquier célula particular. A partir de entonces, el mismo cromosoma X se inactiva en todas las células hijas (Figura 9.27). Esto difiere de marsupiales, donde el cromosoma X de origen paterno se inactiva de forma coherente.

Existe el cromosoma X inactivo en una forma condensada durante la interfase cuando aparece como una masa oscura tinción de 'sexo cromatina', o cuerpo Barr (. p 30). En los hombres y las mujeres con más de un cromosoma X, el número de cuerpos de Barr visibles en la interfase es siempre uno menos que el número total

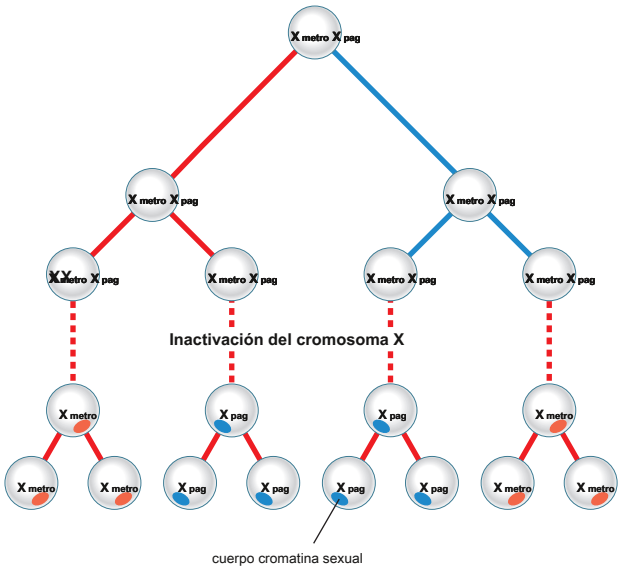


FIGURA 9.27 inactivación del cromosoma X durante el desarrollo. Los cromosomas X maternalmente y derivados del padre se representan como X_{metro} y X_{pag}, respectivamente.

de cromosomas X. Por lo tanto, los hombres con el síndrome de Klinefelter (p. 239) (47, XXY) tener un único cuerpo de Barr, mientras que las mujeres con un 47, XXX cariotipo (p. 241) tienen dos.

Durante la mitosis el cromosoma X inactivo es tarde replicante. Técnicas de laboratorio pueden distinguir los que X es replicante tarde en cada celda. Esto puede ser útil para la identificación de cromosomas estructuralmente anormales X debido a que están por lo general preferentemente inactivado o, más correctamente, sólo aquellas células madre hematopoyéticas en la que el cromosoma X normal está activo habrán sobrevivido. Tal XCI no aleatoria aparente es habitual cuando uno X está involucrado en una translocación con un autosoma (p. 73).

El proceso epigenético de XCI se consigue por metilación diferencial, iniciado por un gen llamado *XIST,* ubicada en Xq13.3. *XIST* se expresa sólo en el cromosoma X inactivo y produce ARN que se propaga una señal de metilación inactivación en ambas direcciones a lo largo del cromosoma X. Esta metilación diferencial de los cromosomas X se ha utilizado en estudios de detección de portador para enfermedades de inmunodeficiencia ligada al X (por ejemplo, síndrome de Wiskott-Aldrich) utilizando sondas sensibles a la metilación (p. 174). Pero no todo el cromosoma X se inactiva. Los genes en la región pseudoautosómica (PAR) en la punta del brazo corto (Figura 9.28) Permanecer activo, al igual que otros loci en otras partes de los dos brazos largos y cortos, incluyendo *XIST.* Más genes escapar XCI en XP (PAR1) en comparación con Xq (PAR2), lo que probablemente explica por qué se observan efectos fenotípicos más graves en las mujeres con pequeñas deleciones Xp comparación con las mujeres con pequeñas deleciones en Xq. Si todos los loci en el cromosoma X se inactiva, a continuación, todas las mujeres tendrían síndrome de Turner y más de un X en un varón (por ejemplo, 47, XXY), o dos en una hembra (por ejemplo, 47, XXX), no tendría fenotípica efectos. De hecho, estos trastornos tienen características clínicas (véase capítulo 17).

Dosis de Compensación y Trastornos X-Linked que Adoptan la PAR

Para la mayoría de los genes de cromosoma X que los niveles de sus productos proteicos son equivalentes entre los sexos en virtud de XCI en las mujeres, por ejemplo, el Factor VIII de coagulación de la sangre que está implicada en la hemofilia A. Sin embargo, el nivel de esteroide

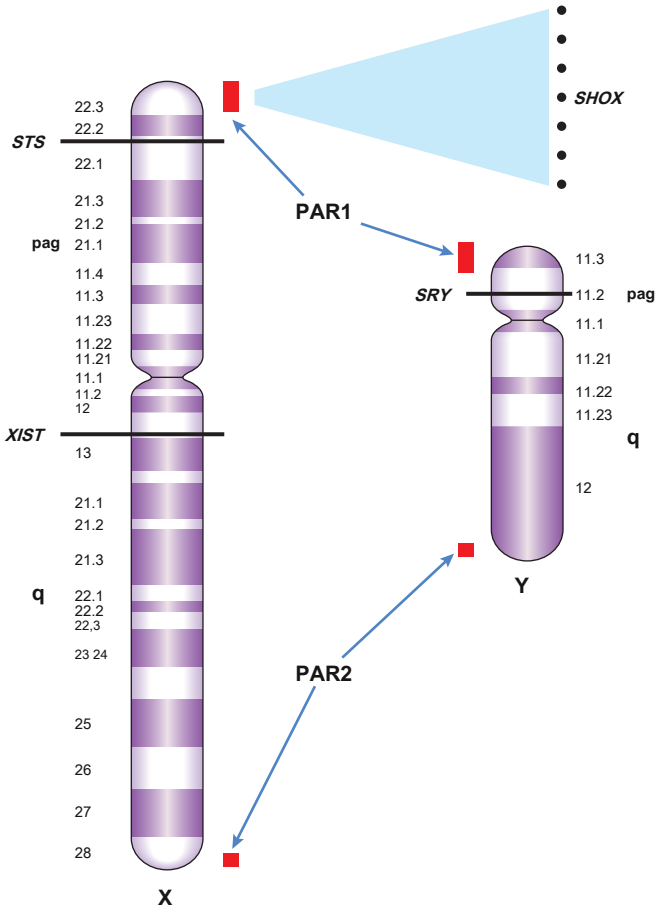


FIGURA 9.28 Los cromosomas X e Y que muestran las regiones autosómicos pseudo, PAR1 y PAR2, en las puntas de Xp-Yp y Xq-Yq respectivamente, y las posiciones relativas de la *XIST, SRY, STS,* y *SHOX* genes, se hace referencia en el texto.

sulfatasa en sangre, codificada por el *STS* gen, se incrementa en las mujeres en comparación con los hombres, y esto se debe al hecho de que se escapa XCI y dos copias son, por tanto, expresó. La deficiencia de esteroide sulfatasa causada ya sea por una mutación en *STS* o pequeña deleción provoca que el trastorno de la piel ictiosis ligada al cromosoma X.

Dentro del propio PAR1, el gen único conocido con un claro papel en el desarrollo humano, dando lugar a un fenotipo reconocible cuando muta, es *SHOX* (homeobox estatura corta; ver Figura 9.28). Las mutaciones en, o deleciones de, la causa gen ya sea discondrosteosis Leri-Weill con acortamiento del miembro mesomélico, o baja estatura no sindrómica. Las deleciones pueden también ocurrir fuera del gen en sí mismo, que afecta a la *SHOX* elementos reguladores de genes. Es importante destacar que en el asesoramiento genético, el patrón de herencia autosómica dominante se comporta como lugar de X-ligado.

El mosaicismo X-Chromosome

Los ratones que son heterocigotos para genes ligados a X que afectan a la capa de color espectáculo mosaicismo con parches de color diferente en lugar de un patrón homogéneo alterna. Esto es consistente con parches de piel que se está clonal en origen en que se derivan de una sola célula madre en el que uno u otro de los cromosomas X se expresa, pero no ambos. Por lo tanto, cada parche refleja que de los cromosomas X era activo en la célula madre originales. Efectos similares se observan en tejidos de origen clonal de las mujeres que son heterocigotos para las mutaciones ligadas al cromosoma X, como el albinismo ocular (ver Figura 11.1) Y la incontinencia pigmentaria (ver Figura 6.18 , pag. 74).

La detección del portador para los trastornos recesivos ligados al X basándose sólo en el examen de las características clínicas, o en ensayo bioquímico del producto del gen en la enfermedad de Fabry o adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, por ejemplo, no es fiable (véase capítulo 18). Afortunadamente, el desarrollo de métodos moleculares para la detección de portadores en los trastornos ligados a X puede pasar por alto estos problemas mediante el uso de cebadores de PCR que distinguen a los productos de metilado y no metilado del ADN-Si ha habido selección contra la línea celular en la que el mutante de soporte de X cromosoma está activo (Figura 9.29). Algunas mujeres portadoras de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X manifiestan características claras de la enfermedad, y esto es más probable que sea debido a *sesgada* X-inactivación (p. 122).

También parece que XCI no es necesariamente un fenómeno de todo o nada para cada gen. En un estudio de fibroblastos de la piel, que expresan más de 600 de los 1098 genes identificados en el cromosoma X, se encontró que aproximadamente el 20% a ser inactivados en algunas pero no todas las muestras. Aproximadamente el 15% escapó XCI completamente, mientras que sólo el 65% eran totalmente silenciado y, por tanto expresada en una dosis. Además de no aleatoria, o sesgada, XCI, la dosis variable de los genes que escapan XCI puede dar cuenta de la variación entre las mujeres normales, así como aquellos que son heterocigotos para genes de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

Determinación del Sexo y trastornos del desarrollo sexual

La determinación del sexo es un aspecto crucial de *físico* desarrollo, así como la procreación y la supervivencia de nuestra especie, pero cuando va mal el impacto puede ser extremadamente difícil para los padres y familiares, así como el niño afectado, con toda la vida *emocional* y *psicológico*

Consecuencias. En muchas sociedades graves *tabúes culturales* están asociados con el nacimiento de un niño cuyo sexo es indeterminado. Los Trastornos plazo del desarrollo sexual (DSD) está ahora prefieren para cubrir condiciones congénitas en la que cromosómico, gonadal, o sexo anatómico es atípico, y términos tales como 'intersexual' y 'seudohermafrodita' se consideran anacrónico y despectivo, y por lo tanto están fuertemente desanimado . En un entorno clínico, la buena gestión de cada caso requiere de conocimiento experto de las disciplinas de la endocrinología, genética, cirugía y psicología, así como la radiología y laboratorio de ciencias.

Desarrollo normal

En el hombre el camino de desarrollo por defecto es, de hecho, mujer! La presencia de un cromosoma Y intacta es esencial para el desarrollo macho, independientemente del número de cromosomas X presentes, y ausencia de un funcionamiento cromosoma Y los resultados en el desarrollo femenino.

Aunque los cromosomas sexuales están presentes desde la concepción, la diferenciación en un macho fenotípica o mujer no comienza hasta aproximadamente 6 semanas. Hasta este punto, tanto el sistemas de conductos de Wolff Mülleriana y están presentes y las gónadas embrionarias, aunque consta de corteza y médula, están todavía indiferenciados (Figura 9.30). A partir de 6 semanas en adelante, el embrión se desarrolla en una hembra a menos que el 'determinante del testículo factor' -la *SRY* gen-inicia una secuencia de eventos que impulsan las gónadas no diferenciadas para convertirse en testículos (Figura 9.31).

los *SRY* Gene

En 1990 se demostró que la *SRY* gen se localiza en el cromosoma Yp cerca de la región pseudoautosómica (ver Figura 9.28), Y deriva su nombre de estar en el 'determinante del sexo

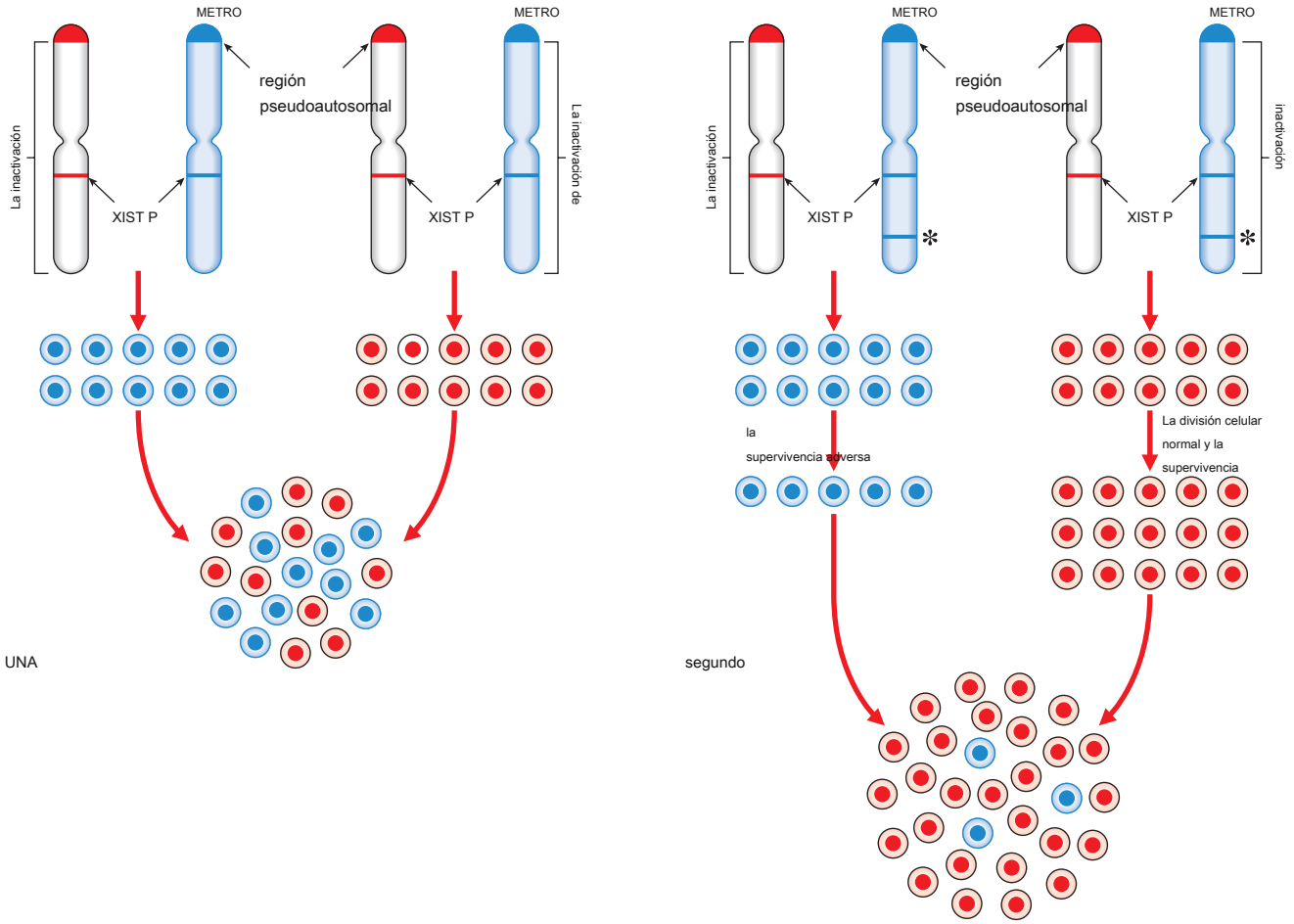


FIGURA 9.29 UNA, Normal inactivación del cromosoma X que resulta en la supervivencia de aproximadamente el mismo número de células con el paternalmente (*PAG)* y maternalmente (*METRO)* derivado cromosoma X activo. **SEGUNDO,** En esta situación el cromosoma X maternalmente derivado tiene una mutación (*) que resulta en la selección contra las células en las que es activo. Por lo tanto las células supervivientes muestran la expresión preferencial del cromosoma X de origen paterno.

Región del cromosoma Y. Se compone de un solo exón que codifica una proteína de 204 aminoácidos, incluyendo una unión de ADN-79-aminoácido HMG motivo (p. 109), lo que indica su papel como factor de transcripción. La evidencia de que la *SRY* gen determina *gonadal* y *anatómica (pero no necesariamente cromosómico)* maleness se da en Recuadro 9.2 .

Desde un punto de vista de la aptitud biológica (es decir, el mantenimiento de la especie), está claro que sería imposible para el *SRY* gen para estar implicado en cruzar con el cromosoma X durante la meiosis I. Por lo tanto *SRY* tiene que estar fuera de la región seudoautosómica. Sin embargo, tiene que haber emparejamiento de X e Y cromosomas, como de lo contrario se segregar juntos en la misma gameto durante, en promedio, 50% de meioses. compromiso de la naturaleza ha sido asegurar que sólo pequeñas regiones de la X e Y son homólogas, y por lo tanto emparejar durante la meiosis I. Por desgracia, la proximidad de *SRY* seudoautosómica a la región significa que de vez en cuando se encuentra atrapado en un evento de recombinación (véase Figura 9.28). Esto parece dar cuenta de aproximadamente el 80% de los hombres XX, en los que los estudios moleculares y FISH muestran evidencia de secuencias del cromosoma Y en el extremo distal de un cromosoma X brazo corto (Figura 9.32). Expresión de *SRY* desencadena una serie de eventos que implica la inhibición de un represor aguas arriba de *SOX9 (* 17q24), permitiendo este último que se upregulated para estimular la médula de la gónada indiferenciada para convertirse en un testículo y para las células preSertoli para convertirse en células de Sertoli. Al mismo tiempo, y para el final de la semana 9, las células intersticiales derivadas de mesénquima dan lugar a células de Leydig de esteroides secretoras y la producción de testosterona (Figura 9.33). Esto conduce a la estimulación de los conductos de Wolff y la formación de los genitales internos masculinos, así como la masculinización de los genitales externos. Este último paso está mediado por la dihidrotestosterona, producido a partir de la testosterona por la acción de 5 α- reductasa (p. 262). Las células de Sertoli producen la hormona anti-Mülleriana, también conocida como factor inhibidor de Mülleriana, que hace que el sistema de conductos de Müller a retroceder. En la displasia campomelic (véase Figura 9.16), Resultando

Recuadro 9.2 La evidencia de que la *SRY* Gene Determina gonadal y anatómica masculinidad

- *SRY* secuencias están presentes en aproximadamente el 80% de 46, individuos XX, que son machos fenotípicos infértiles.
- Hasta un 20% de las mujeres infértiles, fenotípicas con un cariotipo 46, XY tienen mutaciones o deleciones en *SRY.*
- En ratones, la *Sry* gen se expresa sólo en la cresta gonadal masculina como testículos están desarrollando en el embrión.
- ratones XX transgénicas con pequeñas porciones de cromosoma que contiene el *Sry* región se desarrollan como machos con testículos.

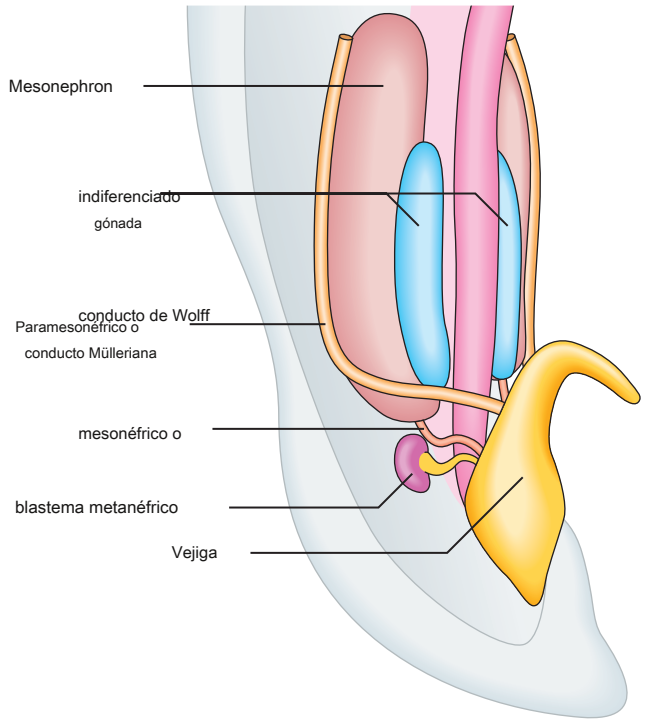


FIGURA 9.30 Ambos conductos genitales masculinos y femeninos están presentes en el embrión al final de 6 semanas de gestación, derivado de las mesonephrons. sexo anatómico tiene el potencial de diferenciarse en cualquier dirección.

de mutado *SOX9,* reversión sexual se produce en los casos con un cariotipo 46, XY. Sexo inverso también es frecuente en los casos de síndrome de deleción 9p24.3, probablemente debido a la haploinsuficiencia para el *DMRT1* gen, un regulador transcripcional expresa en las células de Sertoli, espermatogonias y espermatocitos.

En ausencia de la normalidad *SRY* la expresión, la corteza de la gónada indiferenciada se desarrolla en un ovario. El conducto de Müller forma los genitales femeninos internos. Los genitales externos no pueden fusionarse y crecer como en el hombre, y en lugar de evolucionar en los genitales externos femeninos normales. Sin los efectos estimulantes de testosterona, el sistema de conductos de Wolff retrocede.

Los miembros de la familia Wnt de señalización de moléculas de desarrollo también son importantes en la diferenciación gonadal. *WNT4* se expresa en el mesonefros en desarrollo y activa

Tabla 9.10 Nomenclatura En relación con trastornos del desarrollo sexual (DSD)

Anterior	Propuesto
intersexuales	Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
seudohermafrodita masculina	46, XY DSD
Subvirilización de un XY seudohermafrodita Mujer Hombre	46, XX DSD
Overvirilization de una masculinización femenina XX XX de una hembra hermafrodita	
verdadero	Ovotesticular DSD
masculina XX o XX el cambio de sexo	46, XX DSD testicular
XY reversión sexual	46, XY disgenesia gonadal completa

DAX1. Que es el regulado en el testículo por *SRY* sino que persiste en el ovario, se expresa en los conductos de Müller, pero está ausente de conductos de Wolff. La interrupción de *WNT4* en los resultados de las hembras en ovarios masculinizados, la producción de andrógenos a partir de células de Leydig-como, y es una causa rara de Mülleriana aplasia. Otro miembro de la familia, *WNT7A,* que se necesita para completar el desarrollo de los conductos de Müller en el tracto genital femenino interno.

Normalmente la diferenciación sexual es completa según la edad gestacional de 12 a 14 semanas, aunque los testículos no migran hacia el escroto hasta el final del embarazo (ver Figura 9.31). Las anomalías de la diferenciación sexual son poco comunes, pero son importantes causas de la infertilidad y la ambigüedad sexual y su manejo implica equipos multidisciplinares. Ahora dirigimos nuestra atención a una visión general de los diferentes DSD, aunque las condiciones de aneuploidía de los cromosomas sexuales se describen en capítulo 17 , Y la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) está cubierto de capítulo 18 .

Clasificación de las DSD

Esta es un área compleja y la insatisfacción con las clasificaciones existentes condujo a una importante revisión internacional multidisciplinaria y de largo alcance de las DSD, con el establecimiento de un nuevo sistema conocido como el Consenso de Chicago, publicado en 2006. Sin embargo, esto sigue siendo un 'trabajo en progreso 'como un diagnóstico definitivo no se alcanza siempre y hay más por descubrir en las vías moleculares de la diferenciación sexual. Las principales propuestas de cambios en la nomenclatura se muestran en la

Tabla 9.10 . Aparte de las aneuploidías de los cromosomas sexuales

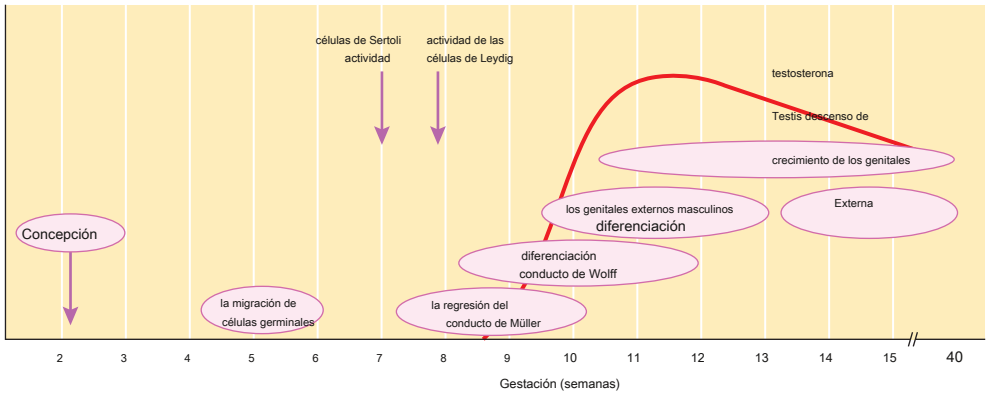


FIGURA 9.31 El tiempo de los eventos embriológicos en la diferenciación sexual masculina. En la gestación de aproximadamente 6-7 semanas de la primera señal de la determinación testículo se ve con la agregación de células pre-Sertoli para formar cordones sexuales primarios. las células de Leydig de esteroides secretoras emergen de diferenciación de las células intersticiales por el final de la semana 9, que secretan hormona antimulleriana (AMH) para provocar la regresión del conducto de Müller. Los niveles de testosterona se elevan en suero fetal de acercarse a concentraciones cercanas al extremo inferior de la gama masculina adulta.

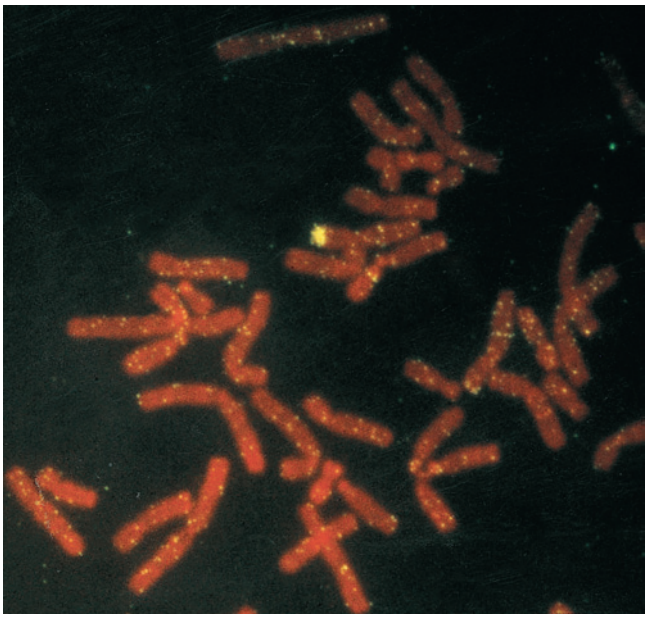


FIGURA 9.32 FISH que muestra la hibridación de un cromosoma pintura Y en el brazo corto de un cromosoma X en una, XX macho 46.
(Cortesía Nigel Smith, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).

(Capítulo 17) el punto de partida para la clasificación es el sexo cromosómico, y un árbol de diagnóstico esquema o algoritmo se muestra en la Figura 9.34 .

46, XY DSD

En la actual clasificación de las causas de XY DSD se muestran en la Recuadro 9.3 . Este es el grupo más grande de DSD, pero la probabilidad de llegar a un diagnóstico genético definitivo es inferior al del grupo XX DSD. No más del 15% de los casos de disgenesia gonadal completa se deben a *SRY* defectos genéticos, por lo que otros genes están implicados, incluyendo SF1, también conocido como *NR5A1,* que codifica el factor de steroidogenic proteína 1. Algunos están implicados en diversos síndromes, tales como *SOX9* en la displasia campomelic (véase Figura 9.16).

Síndrome de insensibilidad andrógena

En general, la resistencia a la acción de los andrógenos es la causa más común de XY DSD, con el síndrome de insensibilidad androgénica completa (CAIS) es la condición clásica. Esto es generalmente debido a mutaciones en el receptor de andrógenos (*ARKANSAS)* gen en el cromosoma X, pero puede ser secundaria a anormalidades de transporte intracelular AR, que es dependiente de un número de proteínas coregulator. AIS parcial (PAIS), donde se produce undermasculinization parcial, es sólo ocasionalmente debido a variantes en el *Arkansas* gen y en muchos casos la causa actualmente sigue sin determinarse. Los individuos con CAIS tienen femeninos externos

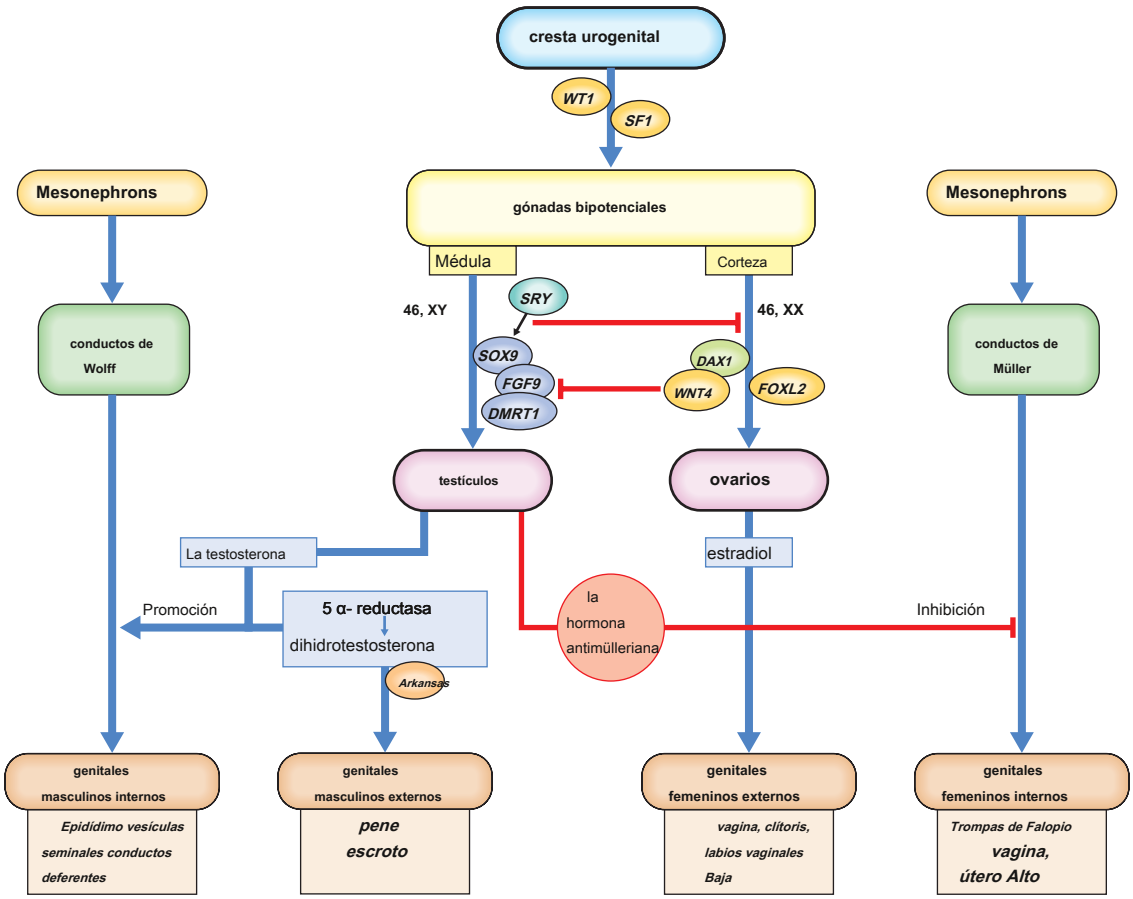


FIGURA 9.33 Un esquema simplificado de los principales eventos genéticos y hormonales de la determinación del sexo. *SRY* es crucial para impulsar el desarrollo de los testículos, mientras *WNT4* y *FOXL2* son importantes para el desarrollo de los ovarios. La promoción de las gónadas macho o hembra está acompañada por la inhibición de las vías en la gónada alternativa. *DAX1* tiene un papel positivo en el desarrollo de los testículos, pero sión sobreexpresión inhibe la formación de los testículos, y *WNT4* regula al alza *DAX1* para ayudar a esta inhibición.

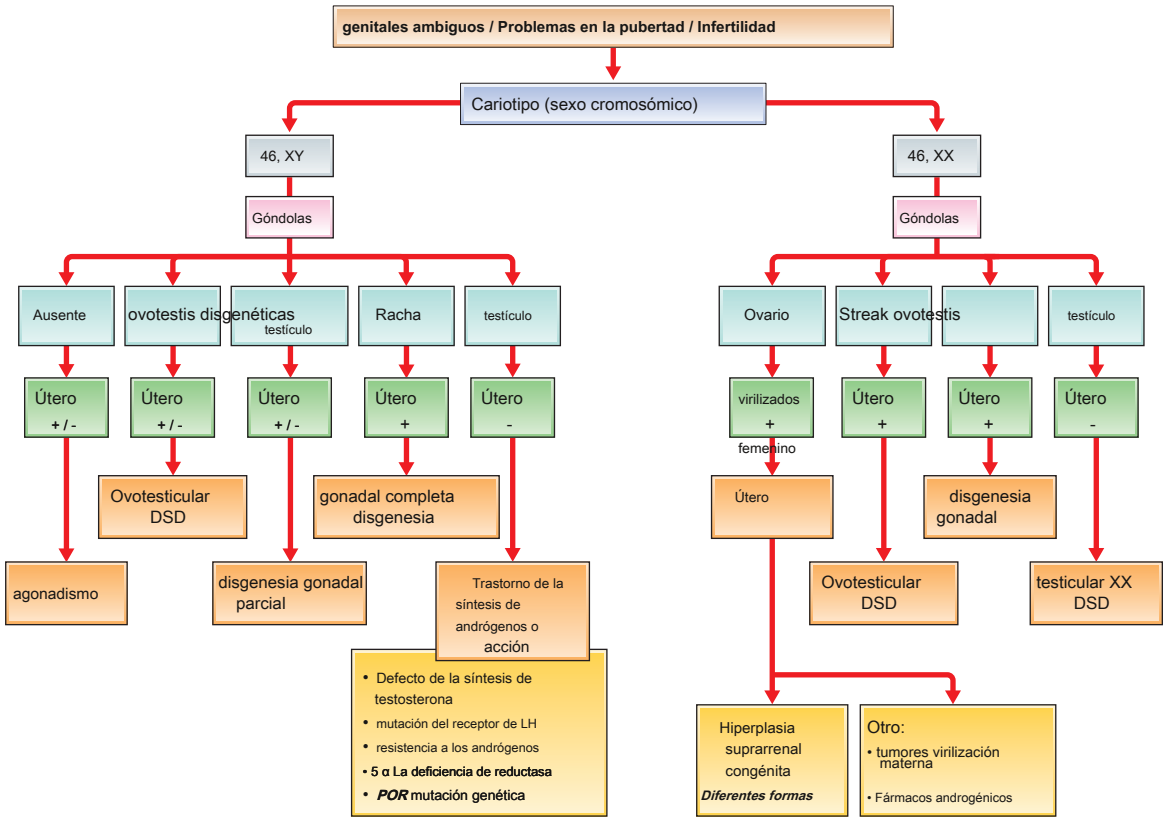


FIGURA 9.34 Un árbol de diagnóstico DSD o algoritmo.

Recuadro 9.3 Causas de 46, XY DSD

R: Los trastornos de las gónadas (testículos) el desarrollo

1. disgenesia gonadal completa o parcial (por ejemplo, *SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH* etc.)
2. Ovotesticular DSD
3. regresión Testis

B: Los trastornos en la síntesis de andrógenos o acción

1. Trastornos de la síntesis de andrógenos

síndrome de mutaciones del receptor de LH
Smith-Lemli-Opitz
Esteroidogénicas escisión regulador mutaciones de proteínas cadena
lateral del colesterol aguda (*CYP11A1)*
deshidrogenasa 3SS-hidroxiesteroide 2 (*HSD3B2)*
17 α- hidroxilasa / 17,20-liasa (*CYP17)*
oxidorreductasa P450 (*POR)*
17ß-hidroxiesteroide deshidrogenasa (*HSD17B3)*
5 α- reductasa 2 (*SRD5A2)*

2. Trastornos de acción de los andrógenos

síndrome de insensibilidad a los andrógenos (*Arkansas* genes)
Drogas y moduladores ambientales

C: Otros

1. Las asociaciones sindrómico de desarrollo genital masculino, por ejemplo anomalías de la cloaca
2. síndrome del conducto de Müller persistente
3. El síndrome de fuga testículo
4. hipospadias (aislados *CXorf6)*
5. hipogonadismo hipogonadotrópico congénito
6. criptorquidia (*INSL3, LGR8)*
7. Las influencias ambientales

genitales y desarrollar mamas en la pubertad, pero el útero y las trompas de Falopio están ausentes. A menudo se presentan con amenorrea primaria, aunque en niñas con hernia inguinal, especialmente si bilateral, el diagnóstico debe ser considerado. la producción de andrógenos por los testículos es normal, pero no se une debido a que el receptor no es funcional. tejido testicular se debe retirar, debido al riesgo de malignidad.

46, XX DSD

Las causas de la XX DSD se muestran en la Recuadro 9.4 . hiperplasia suprarrenal congénita es la forma más común de XX DSD, debido a defectos en la esteroidogénesis que conducen a exceso de andrógenos en el feto femenino en desarrollo. Esto se explica en detalle en capítulo 18 (pag. 261). condiciones relativamente reciente identificación de este grupo son aquellos casos debido a mutaciones en el citocromo P450 (oxidorreductasa *POR)* gen (que también está implicada en algunos casos de síndrome Antley-Bixler raro) y la deficiencia de la aromatasa.

Un fenotipo masculino normal se produce en 46, XX DSD donde las estructuras de Wolff (testículos) son estructuras presentes y Mülleriana ausente, y estos pacientes a menudo son diagnosticados cuando se lleva a cabo un análisis de cariotipo para la infertilidad. Aproximadamente 80% a 90% de estos pacientes tienen material cromosómico Y, que incluye un translocado *SRY* gen, que está sólo raramente detectada en 46, XX DSD donde las estructuras testiculares (y algunas veces estructuras ováricas - 'ovotestis') están presentes. Tales gónadas " disgenéticas son a menudo el riesgo de gonadoblastoma más tarde y en muchos DSD se recomienda gonadectomía profiláctica cuando este tejido ha sido localizado.

hermanamiento

El hermanamiento se produce con frecuencia en los seres humanos, aunque la incidencia en el embarazo temprano diagnosticada por ecografía es mayor

Recuadro 9.4 Causas de 46, XX DSD

R: Los trastornos de las gónadas (ovarios) el desarrollo

1. disgenesia gonadal
2. Ovotesticular DSD
3. testicular DSD (por ejemplo, *SRYþ,* dup *SOX9, RSP01)*

B: el exceso de andrógenos

1. fetal (***diferentes formas de suprarrenal congénita hiperplasia)***

deshidrogenasa 3SS-hidroxiesteroide 2 (*HSD3B2)*
21-hidroxilasa (*CYP21A2)*
oxidorreductasa P450 (*POR)*
11ß-hidroxilasa (*CYP11B1)*
mutaciones del receptor de glucocorticoides

2. fetoplacentaria

aromatasa (*CYP19)* La deficiencia de
oxidorreductasa (*POR)* deficiencia

3. Materno

tumores virilizantes materna (por ejemplo luteomas) fármacos androgénicos

C: Otros

1. Las asociaciones sindrómica (por ejemplo anomalías de la cloaca)
2. Mülleriana agenesia / hipoplasia, (por ejemplo MURCS)
3. anormalidades uterinas (por ejemplo MODY5- *HNF1B* gene)
4. atresias vaginales (por ejemplo KcKusick-Kaufman)
5. adherencias labiales

que en el parto, presumiblemente como resultado de la muerte y posterior reabsorción de uno de los gemelos en una proporción de embarazos de gemelos. La incidencia global de hermanamiento en el Reino Unido es de aproximadamente 1 en 80 de todos los embarazos, de modo que aproximadamente 1 de cada 40 (es decir, 2 de 80) de todos los individuos es un gemelo. Sin embargo, la tasa de hermanamiento espontánea varía enormemente, desde aproximadamente 1 de cada 125 embarazos en Japón a 1 en 22 en Nigeria.

Los gemelos pueden ser idénticos o no idénticos, es decir, **monocigóticos (MZ) (uniovular) o dicigóticos (** DZ) (biovular) -dependiendo de si se originan a partir de una concepción única o de dos concepciones separadas (Tabla 9.11). Comparación de la incidencia de la enfermedad en gemelos MZ y DZ criados por separado y juntos pueden proporcionar información acerca de las contribuciones relativas de la genética

Tabla 9.11 Resumen de Diferencias entre monocigóticos y dicigóticos Gemelos

	monocigóticos	dicigóticos
Origen	Solo huevo fertilizado	Dos huevos, cada fertilizados por un solo espermatozoide
Incidencia	1 de cada 300 embarazos	Varía de 1 en 100 a 1 en 500 embarazos
Proporción de genes en común	100%	50% (en promedio)
membranas fetales	70% monocoriónica y diamniotic; 30% bicoriales y diamniotic; rara vez monocoriónica y monoamnióticos	Siempre bicoriales y biamniótico

y el medio ambiente a la causa de muchas de las enfermedades comunes de la vida adulta (p. 131), en especial el estudio de la salud mental y el comportamiento.

Los gemelos monocigóticos

Gemelos MZ se presenta en aproximadamente 1 de cada 300 nacimientos en todas las poblaciones que han sido estudiados. gemelos MZ se originan a partir de un único óvulo que ha sido fecundado por un solo espermatozoide. Una división muy temprano, que se producen en el cigoto antes de la separación de las células que forman el corion, se traduce en bicoriales. División durante la fase de blastocisto de los días 3 a 7 resultados en los gemelos monocoriales biamnióticos. División después de la primera semana lleva a gemelos monoamnióticos. Sin embargo, el motivo (s) por qué gemelos MZ se produce en absoluto en el ser humano no está claro. Como un evento, la incidencia se incrementa de **dos a cinco veces en los bebés nacidos por *in vitro* fertilización. Hay casos raros de** hermanamiento familiar MZ que pueden ser transmitidas por el padre o la madre, lo que sugiere un defecto de un solo gen que predispone al fenómeno.

Hay una tendencia a pensar en los gemelos monocigóticos como ser humano genéticamente idéntico, y básicamente esto es cierto, por supuesto. Sin embargo, pueden ser discordantes para defectos de nacimiento estructurales que pueden estar vinculados a la propia-especialmente proceso de hermanamiento esas anomalías que afectan a las estructuras de la línea media. Hay probablemente una de dos a tres veces mayor riesgo de anomalías congénitas en gemelos monocigóticos (es decir, 5% a 10% de los gemelos monocigóticos global). Discordancia para los rasgos de un solo gen o anomalías cromosómicas puede producirse debido a una mutación somática post-cigóticos o no disyunción, respectivamente. Un ejemplo de esto último es la muy rara ocurrencia de gemelos monocigóticos de sexo diferente: uno 46, XY y el otro

45, X. Curiosamente, MZ gemelas pueden mostrar discrepancia bastante sorprendente en la inactivación del cromosoma X. Hay varios informes de pares de gemelos femeninos MZ de los cuales sólo uno se ve afectada por una condición recesiva ligada a X, tales como DMD o hemofilia A. En estos ejemplos raros, ambos gemelos tienen la mutación y ambos muestran no aleatoria X-inactivación, pero en direcciones opuestas.

gemelos MZ han proporcionado tradicionalmente material de investigación ideal para el estudio de la genética frente a las influencias ambientales. En un estudio de 40 pares de gemelos monocigóticos, genetistas niveles de dos modificaciones epigenéticas, la metilación de ADN, y la acetilación de histonas medidos. Dos tercios de los pares de gemelos tenían perfiles esencialmente idénticos, pero se observaron diferencias significativas en el tercio restante. Estas diferencias se correlacionan en general con la edad de los gemelos, con la cantidad de tiempo dedicado aparte y las diferencias en sus historias clínicas, lo que sugiere un efecto acumulativo en la modificación del ADN con el tiempo. También sugiere una posible relación causal entre la modificación epigenética y la susceptibilidad a la enfermedad.

División misma tarde se presenta después de los 14 días después de la concepción puede dar lugar a gemelos siameses. Esto ocurre en aproximadamente 1 de 100.000 embarazos, o aproximadamente 1 en 400 nacimientos de gemelos Mz. Los gemelos unidos se refieren a veces como siameses, en memoria de Chang y Eng, que nacieron en 1811 en Tailandia, entonces conocida como Siam. A ellos se unieron en la parte superior del abdomen y se ganaba la vida con éxito como celebridades en espectáculos itinerantes en los Estados Unidos, donde se establecieron y se casó. Ambos logrado tener un gran número de hijos y murió a las pocas horas de diferencia a los 61 años.

La proporción de sexos de gemelos siameses está marcadamente distorsionada, con aproximadamente el 75% ser mujer. Cuanto más tarde el evento hermanamiento, más distorsionado la proporción de sexos en favor de las mujeres, y los estudios de inactivación X-sugieren que gemelos MZ se produce alrededor del tiempo de inactivación del cromosoma X, un fenómeno limitado a cigotos femeninos, por supuesto.

Los gemelos dicigóticos

gemelos DZ el resultado de la fertilización de dos óvulos por dos espermatozoides y hay más estrechamente relacionados genéticamente que hermanos y hermanas, ya que comparten, en promedio, 50% de los mismos genes de cada padre; Por lo tanto, se denominan a veces **mellizos.** gemelos DZ son bicoriales y diamniotic, aunque pueden tener una sola placenta fusionado si la implantación se produce en los sitios estrechamente adyacentes. La incidencia varía de aproximadamente 1 de cada 100 partos en las poblaciones del Caribe negro a 1 de cada 500 partos en Asia y Japón. En los blancos de Europa occidental, la incidencia es de aproximadamente 1 en 120 entregas y se ha observado a caer tanto con la urbanización y el hambre, pero aumenta en relación a la cantidad de luz estacional (por ejemplo, en el norte de Escandinavia durante el verano). Factores que transmiten un mayor riesgo para DZ hermanamiento son: aumento de la edad materna, antecedentes familiares positivos (de un aumento familiar en los niveles de hormona folículo-estimulante), y el uso de fármacos inductores de la ovulación tales como clomifeno.

Determinación de Zigosidad

Zigosidad solía ser establecido por el estudio de la placenta y de las membranas y también por análisis de los sistemas polimórficos tales como los grupos sanguíneos, los antígenos de leucocitos humanos y otros marcadores bioquímicos. Ahora se determina más fiable mediante el uso de marcadores altamente polimórficos (ADN) moleculares (pp. 50-52) y los polimorfismos de nucleótido único.

OTRAS LECTURAS

Baker, K., Beales, PL, 2009. Tener sentido de los cilios en la enfermedad: los ciliopatías humanos. A.m. J. Med. Gineta. 151C, 281-295. Dequéant, M.-L., Pourquié, O., 2008. segmentaria patrón del eje embrionario de los vertebrados. Nat. Rev. Genet. 9, 370-382. Gibb, S., Maroto, M., Dale, JK, 2010. El mecanismo del reloj segmentación se mueve hacia arriba de una muesca. Trends Cell Biol. 20, 593-600.

Una visión general de la señalización de Notch.

Hall, JG, 2003. Hermanamiento. The Lancet 362, 735-743.

Hughes, IA, 2008. Trastornos del desarrollo sexual: una nueva definición y clasificación. Mejor Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 119-134.

Krumlauf, R., 1994. Los genes Hox en el desarrollo de vertebrados. Cell 78, 191-201.

Una visión general a principios de los genes Hox.

Lyon, MF, la acción 1961. gen en el cromosoma X del ratón (Mus musculus L). Naturaleza 190, 372-373.

La propuesta original de la inactivación X-muy corto y fácil de entender.

Muragaki, Y., Mundlos, S., Upton, J., Olsen, BR, 1996. El crecimiento alterado y patrones de ramificación en synpolydactyly causadas por mutaciones en HOXD13. Science 272, 548-551.

El primer informe largamente esperado de una malformación humana causada por una mutación en un gen HOX.

Passos-Bueno, MR, Ornelas, CC, Fanganiello, RD, 2009. Síndromes del primer y segundo arcos faríngeos: una revisión. A.m. J. Med. Gineta. Una 149A, 1853-1859.

Una excelente visión general breve de los arcos faríngeos y síndromes asociados.

Saga, Y., 2012. El mecanismo de formación de somite en ratones. Curr. Opin. Gineta. Prog. 22, 331-338.

Una excelente revisión del desarrollo de somitas.

Tickle, C., 2003. Patrones en el desarrollo de vertebrados. Oxford University Press, Oxford.

Una colección detallada, varios autores manejo muy temprana de desarrollo, sobre todo desde la perspectiva molecular.

Villavicencio, EH, Walterhouse, DO, Iannaccone, PM, 2000. El erizo-parcheado-Gli vía de Sonic en el desarrollo humano y la enfermedad. A.m. J. Hum. Gineta. 67, 1047-1054.

Una excelente visión corta de la vía de Sonic hedgehog.

ELEMENTOS

1 familias de genes del desarrollo identificaron por primera vez en *Drosophila* y ratones también juegan un papel importante en la morfogénesis humano. Estos incluyen genes de polaridad de segmento, que contienen los genes homeobox-(*HOX)* y emparejado-caja que contiene genes (*PAZ)*. Muchos de estos genes actúan como factores de transcripción que regulan los procesos de desarrollo secuencial. Otros son importantes en la señalización celular. Muchas malformaciones humanas y múltiples síndromes de malformaciones son causados por mutaciones en estos genes.

2 Muchos síndromes bien reconocidos son ahora conocidos por ser unido a través de sus relaciones con las vías de señalización del desarrollo (por ejemplo, Sonic Hedgehog-, Notch-Delta, el TGF-beta).

3 La alineación conformacional y la relación de una gen del desarrollo con su promotor, potenciador o represor es clave para los procesos normales de desarrollo, particularmente en el primordio de la extremidad.

4 Para el desarrollo normal de un conjunto haploide de cromosomas debe ser heredado de cada padre. A paternos resultados del complemento diploide en una mola hidatiforme completa si no hay una contribución materna, y en triploidia con una mola hidatiforme parcial si hay una contribución materna haploides.

5 El factor determinante del testículo en el cromosoma Y, conocido como *SRY,* es crucial en la estimulación de las gónadas indiferenciadas para convertirse en testículos. Esto, a su vez, pone en marcha una serie de eventos que conducen al desarrollo de sexo masculino y la supresión del desarrollo de las gónadas femeninas. Sin *SRY* la expresión del embrión humano se desarrolla en una hembra.

6 En las mujeres uno de los cromosomas X se inactiva en cada celda en la embriogénesis temprana. Esto puede ser o bien el maternos o el cromosoma X de origen paterno. A partir de entonces, en todas las células hijas se inactiva el mismo cromosoma X. Este proceso, conocido como lionización, explica la presencia del cuerpo Barr en los núcleos femeninos y logra la compensación de dosis de productos de genes del cromosoma X en machos y hembras.

7 Los gemelos pueden ser monocigóticos (idénticos) o dicigóticos (fraternal). Los gemelos monocigóticos se originan de un único cigoto que se divide en dos durante las primeras 2 semanas después de la concepción. Los gemelos monocigóticos son genéticamente idénticos. Los gemelos dicigóticos se originan a partir de dos cigotos separados y no son genéticamente más parecidos que los hermanos y hermanas.

SECCIÓN B

Genética en Medicina y Medicina genómica

Capítulo 10

Enfermedad común, poligénica y multifactorial Genética

Muchos trastornos demuestran agrupación familiar que no se ajusta a ningún patrón reconocido de la herencia mendeliana. Los ejemplos incluyen varias de las malformaciones congénitas más comunes y muchas enfermedades adquiridas comunes (Caja 10.1). Estas condiciones muestran una tendencia familiar definida, pero la incidencia en los parientes cercanos de los individuos afectados es mucho menor que la que se ve si estas condiciones fueron causadas por mutaciones en los genes individuales. Medicina genética generalmente se concentra en el estudio de los trastornos cromosómicos unifactorial y de un solo genéticas raras. Enfermedades como la diabetes, el cáncer, la enfermedad de la arteria coronaria y cardiovascular, la salud mental y trastornos neurodegenerativos son responsables, sin embargo, para la mayoría de la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados.

Debido a que es probable que muchos factores, tanto genéticos como ambientales, están involucrados en la causa de estos trastornos, que se conocen en general como mostrar multifactorial herencia, aunque a veces puede parecer más importante que la otra (Figura 10.1). En un extremo están las enfermedades tales como la distrofia muscular de Duchenne; estos son exclusivamente de origen genético, y el medio ambiente juega poco o ningún papel directo en la etiología. En el otro extremo están las enfermedades infecciosas que son casi en su totalidad el resultado de factores ambientales. Entre estos dos extremos son las enfermedades y trastornos comunes tales como la diabetes mellitus, la hipertensión, cerebrovascular y enfermedad de la arteria coronaria, la esquizofrenia, los cánceres comunes, y ciertas anomalías congénitas en las que están implicados factores tanto genéticos como ambientales.

cuadro 10.1 Trastornos que muestran multifactorial Herencia

Malformaciones congénitas

El labio leporino / paladar hendido
dislocación congénita de los defectos del corazón
congénita de cadera defectos del tubo neural
Talipes estenosis pilórica

Las enfermedades adquiridas de la niñez y la vida adulta

asma
autismo
La diabetes mellitus
Epilepsia Glaucoma
Hipertensión

La enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) Cardiopatía isquémica El accidente cerebrovascular isquémico El trastorno bipolar esclerosis múltiple psoriasis enfermedad de Parkinson

Esquizofrenia La artritis reumatoide

Tipos y mecanismos de la susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética para puede ocurrir a través de la herencia de un solo gen de un producto génico anormal implicado en una ruta metabólica particular, tal como una enfermedad particular se produce en la enfermedad de la arteria coronaria temprana que surge de la hipercolesterolemia familiar (FH) (pag. 262). En un individuo con una mutación en el *FH* gen, la susceptibilidad genética es el principal determinante del desarrollo de la enfermedad de la arteria coronaria, pero esto puede ser modificado por alteración ambiental como reducción de colesterol de la dieta y la evitación de otros factores de riesgo tales como obesidad, falta de ejercicio, y el tabaquismo.

La herencia de la susceptibilidad de un solo gen no, sin embargo, conduce necesariamente al desarrollo de una enfermedad. Para algunas enfermedades, la exposición a factores ambientales específicos será el determinante principal en el desarrollo de la enfermedad (por ejemplo, fumar o la exposición al polvo en el trabajo en el desarrollo de enfisema pulmonar en personas con α_1- La deficiencia de antitripsina [pag. 288]).

En otros casos, el mecanismo de la susceptibilidad genética es menos clara. Esto puede implicar la herencia de un polimorfismo de un solo gen (pag. 50) Que conduce a diferencias en la susceptibilidad a una enfermedad (por ejemplo, acetaldehído actividad deshidrogenasa y el alcoholismo). Además, heredado de un solo gen polimorfismos parecen determinar la respuesta a ambientales como todavía no definidos factores, por ejemplo, los antígenos de la mayor de histocompatibilidad (HLA) asociaciones de enfermedades complejas y específicas (pag. 170), Tales como diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide. Por último, la susceptibilidad genética puede determinar las diferencias en las respuestas al tratamiento médico; estado de inactivación isoniazida en el tratamiento de la tuberculosis (pag. 201) Es un buen ejemplo.

Muchas enfermedades comunes son sin embargo poligénica, siendo determinada por la variación en muchos genes en diferentes loci, con cada variante ejerciendo una pequeña, generalmente aditivo efecto. Aditivo significa que la influencia de cada variante genética en el fenotipo es acumulativo, no dominante o recesivo. Por ejemplo, si una variante duplica el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, en comparación con los portadores homocigotos del alelo de bajo riesgo, heterocigotos tendrán un riesgo dos veces mayor y alternativa homocigotos cuatro veces más riesgo de enfermedades del corazón.

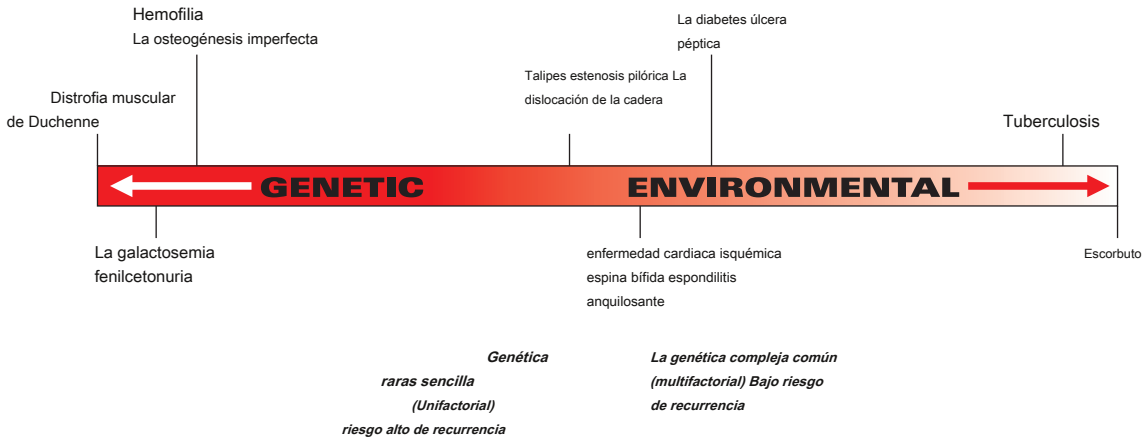


FIGURA 10.1 Las enfermedades humanas representadas como estar en un espectro que va desde aquellos que son en gran medida del medio ambiente en la causalidad de los que son enteramente genética.

Aproximaciones a Demostrar la susceptibilidad genética a enfermedades comunes

En un intento de entender la genética de una condición particular, el investigador puede abordar el problema en un número de maneras. Estos pueden incluir la comparación de la prevalencia e incidencia en varios diferentes grupos de población y los efectos de la migración. Los estudios de los grupos de migrantes se trasladan de un grupo de población con una baja incidencia de una enfermedad a uno con una alta incidencia, en el que la incidencia de la enfermedad en el grupo de migrantes se eleva a la de su nuevo grupo de población, sugieren que los factores ambientales son más importante. Por el contrario, el mantenimiento de una baja incidencia de la enfermedad en el grupo de migrantes podría sugerir que los factores genéticos son más importantes.

Estudios de la Familia y Twin

La susceptibilidad genética a una enfermedad puede ser sugerido por el hallazgo de una mayor frecuencia de la enfermedad en los familiares que en la población general. La agregación familiar no significa, sin embargo, demuestran una susceptibilidad genética, ya que las familias comparten un entorno común. Este problema se puede resolver parcialmente mediante la comparación de las diferencias en la frecuencia de una enfermedad o trastorno entre no-idénticos o dicigóticos (DZ) y idénticos o pares de gemelos monocigóticos (MZ). **Ambos miembros de un par de gemelos se dice que son concordante cuando cualquiera de ambos se ven afectados o no se ve afectada. El termino discordante se utiliza cuando se ve** afectado sólo un miembro de un par de gemelos. Ambos tipos de gemelos tendrán una tendencia a compartir el mismo entorno, pero, mientras que los gemelos idénticos tienen básicamente genotipos idénticos (pag. 127), Los gemelos no idénticos no son más similares genéticamente que hermanos y hermanas. Si una enfermedad está completamente determinada genéticamente, a continuación, aparte de eventos raros tales como el cromosoma no disyunción o una nueva mutación que ocurre en uno de un par gemelo, ambos miembros de un par de gemelos idénticos serán afectados de manera similar, pero los gemelos no idénticos son más propensos diferir. Si una enfermedad es totalmente causada por factores ambientales, a continuación, los gemelos idénticos y no idénticos tendrán tasas de concordancia similares.

A pesar de todos los gemelos tienden a compartir el mismo entorno, es probable que sea más probable en los gemelos idénticos que en los gemelos no idénticos. Por lo tanto, las similitudes entre gemelos idénticos pueden reflejar su entorno compartido tanto como sus genotipos idénticos. En un estudio de gemelos idénticos criados por separado, los datos mostraron claramente que cada par de gemelos difería poco en altura pero diferían considerablemente en el peso corporal. Estas observaciones sugieren que la herencia juega un papel más importante en la determinación de la estatura de lo que hace en la determinación de peso corporal.

heredabilidad

La similitud entre los individuos en una familia de un fenotipo particular, se puede utilizar para calcular la heredabilidad de la enfermedad o rasgo. La heredabilidad da una estimación matemática de las contribuciones relativas de la variación genética y los **factores ambientales a la variabilidad rasgo. La heredabilidad (a menudo denotado h^2) es** la proporción de un rasgo que es debido a la variación genética dividida por la variación total en el rasgo en una población dada. La variación total es una combinación de la variación genética y ambiental. La variabilidad genética es mejor calculada midiendo la diferencia en la concordancia de la enfermedad en gemelos idénticos en comparación con los gemelos no idénticos, que sólo comparten el 50% de sus genes en promedio, pero al igual que los gemelos idénticos tienen un entorno compartido. El cálculo asume que la variación ambiental para parejas de gemelos es idéntico, que puede no ser verdad, y pueden diferir para MZ frente gemelos DZ. Una estimación más precisa se puede lograr mediante la comparación de pares de gemelos separados al nacer, pero estos estudios no son factibles para la mayoría de las enfermedades, porque no hay suficientes individuos que cumplen estos criterios. Cuando dichos estudios se han llevado a cabo dan estimaciones comparables a las comparaciones MZ frente a DZ. Las estimaciones de heredabilidad para algunas enfermedades multifactoriales comunes se **dan en Tabla 10.1 . El grado de agrupación familiar mostrado por un trastorno** multifactorial puede estimarse midiendo la relación entre el riesgo para los hermanos de los individuos afectados comparación con la incidencia población general. Esta **proporción de riesgo sib a la incidencia de la población es conocida como λ_s. Por ejemplo,** en la diabetes tipo 1, donde la incidencia población del Reino Unido es del 0,4% y el **riesgo a los hermanos es del 6%, λ_s es 15. Para la diabetes tipo 2 en Europa, λ_s se estima** en un más modesto (riesgo de hermanos 35%; 10% de riesgo de la población) 3.5.

Estudios de asociación de polimorfismo

La secuenciación del genoma humano ha demostrado que los ~ 3 mil millones de pares de bases son 99,9% idéntica en cada persona. Esto también significa que los individuos son, en promedio, 0,1% genéticamente diferente de cualquier otra persona en el planeta. Y dentro de ese
0,1% se encuentra el misterio de por qué algunas personas son más susceptibles a una enfermedad en particular, o más probablemente para ser saludable, que otro miembro de la población. El genoma humano contiene más

Tabla 10.1 Ejemplos de enfermedades complejas con estimaciones de heredabilidad Basado en dobles / Estudios de la Familia y calculado a partir de genoma completo Estudios de asociación (GWAS)

Rasgo o enfermedad	Doble / Familiar Estudio heredabilidad	Top GWAS SNPs (a)	Todos los SNPs común (b)
Diabetes tipo 1	0.9	0.6	0.3
Diabetes tipo 2	0.3-0.6	0,05-0,1	
La obesidad (BMI)	0,4-0,6	0,01-0,02	0.2
enfermedad de Crohn	0.6-0.8	0.1	0.4
Colitis ulcerosa	0.5	0.05	
Esclerosis múltiple	0,3-0,8	0.1	
Espondilitis anquilosante	> 0.90	0.21	
Artritis Reumatoide	0.6		
Esquizofrenia	0.7-0.8	0.01	0.3
Desorden bipolar	0.6-0.7	0.02	0.4
Cáncer de mama	0.3	0.08	
factor de von Willebrand	0,66 a 0,75	0.13	0.2
Altura	0.8	0.1	0.5
Densidad mineral del hueso	0.6-0.8	0.05	
intervalo QT	0,37 a 0,60	0.07	0.2
Colesterol HDL	0.5	0.1	
Recuento de plaquetas	0.8	0,05-0,1	

estimaciones GWAS se basan ya sea en las señales de los mejores conocidos asociados con el rasgo (a) o mediante el uso de todas las variantes comunes sin invocar umbral un valor de p (b). De: Visscher PM, Brown MA, MI McCarthy, Yang J 2012 cinco años de descubrimientos GWAS. Am J Hum Genet 90: 7-24.

de 10 millones de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que se producen en más del 1% de los individuos, y nuestro mayor conocimiento de la variación genética, junto con las plataformas de SNP genotipado de alto rendimiento, ha revolucionado nuestra capacidad para identificar la enfermedad de loci de susceptibilidad para muchas enfermedades comunes y rasgos .

Es posible determinar si las variantes particulares ocurren más comúnmente en individuos afectados con una enfermedad en particular que en la población en **general, o lo que se conoce como asociación. Aunque la demostración de una** asociación polimórfica puede sugerir que la variación heredado está implicado en la etiología de la enfermedad, tales como la demostración de asociaciones HLA en la **respuesta inmune en la etiología de los trastornos autoinmunes (pag. 170), Sólo puede reflejar que un gen cercano en desequilibrio de ligamiento (pag. 92) Está** implicada en la causalidad de la enfermedad.

Recuadro 10.2 Características humanas que muestran una Distribución normal continuo

Dermatoglyphics la presión sanguínea
(recuento Ridge) Head circunferencia Altura
índice de masa Inteligencia Cuerpo

La herencia poligénica y la distribución normal

El concepto de **poligénica** herencia, la piedra angular de **cuantitativo** genética, se propuso por primera vez por Ronald Fisher en 1918 y se ilustra por la variación en la altura humana, el rasgo poligénico clásico. El resultado es una **distribución normal de la característica generada por muchos genes, conocidos como poligenes,** cada uno actuando de manera aditiva. Las personas que se encuentran en los extremos de la curva de distribución pueden ser de interés clínico, por ejemplo, aquellos con talla baja idiopática o alto.

Varias características humanas (Recuadro 10.2) Muestran un continuo distribución en la población general, que se asemeja mucho a una distribución normal. Esto toma la forma de una curva en forma de campana simétrica uniformemente **distribuido alrededor de una media (Figura 10.2). La propagación de la distribución alrededor de la media se determina por la** desviación estándar. Aproximadamente el 68%, 95%, y 99,7% de las observaciones caen dentro de la media más o menos uno, dos, o tres desviaciones estándar, respectivamente.

Es posible demostrar que un fenotipo con una distribución normal en la población general puede ser generado por herencia poligénica que implica la acción de muchos genes en diferentes loci, cada uno de los cuales ejerce un efecto igual aditivo. Esto se puede ilustrar considerando un rasgo tal como la altura. Si la altura llegara a ser determinada por dos alelos igualmente frecuentes, 'a' (alto) y 'b' (corto), en un solo lugar, a continuación, esto resultaría

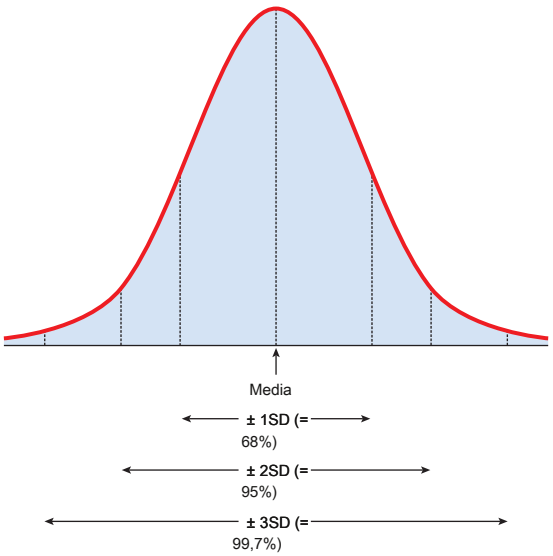


FIGURA 10.2 El (gaussiana) de distribución normal.

en un fenotipo discontinua con tres grupos en una proporción de 1 (alto-aa) a 2 (media-ab / BA) a 1 (corto-bb). Si el mismo rasgo iban a ser determinada por dos alelos en cada uno de dos loci que interactúan de un modo simple aditivo, esto conduciría a una distribución fenotípica de cinco grupos en una proporción de 1 (4 genes de alto) a 4 (3 alto + 1 corto) a 6 (2 alto + 2 corto) a 4 (1 alto + 3 corto) a 1 (4 corta). Para un sistema con tres loci cada uno con dos alelos la relación fenotípica sería 1-6-15-20-15-6-1 (Figura 10.3).

Se puede observar que a medida que aumenta el número de loci, la distribución viene cada vez más para parecerse a una curva normal, apoyando así la idea de que las características tales como la altura son determinadas por los efectos aditivos de muchos genes en diferentes loci. La predicción de este modelo ahora se ha demostrado con los datos empíricos (Figura 10.4). La correlación es una medida estadística de la grado de semejanza o relación entre dos parámetros. familiares de primer grado acción, en promedio, el 50% de sus genes (véase Tabla 10.1). Por lo tanto, si la altura es poligénica, la correlación entre familiares de primer grado debe ser 0.5. Varios estudios han demostrado que la correlación sib-SIB para la altura es de hecho cerca de 0,5.

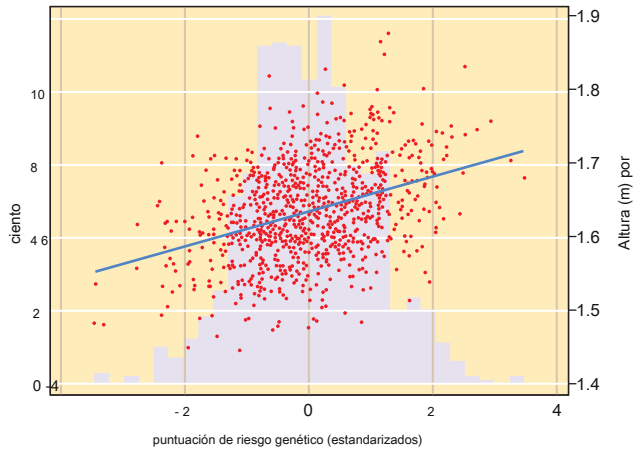


FIGURA 10.4 El efecto combinado de 697 variantes comunes, que explican el 20% de la heredabilidad de la altura, en la variación de la altura en una población de 1000 mujeres adultas. El gráfico de dispersión indica la altura media de las personas que llevan cada una puntuación de riesgo para los genes de la altura y el histograma ilustra el porcentaje de individuos que poseen dicha puntuación de riesgo. La puntuación de riesgo se ha estandarizado para que tenga una media de 0 y una desviación estándar de 1. Hay una diferencia de altura media de unos 1,5 cm entre aquellos individuos con la menor cantidad en comparación con el mayor número de variantes aumentando en altura.

En realidad, las características humanas tales como la altura y la inteligencia también se ven influenciadas por el ambiente, y posiblemente también por los genes que no son aditivos en que ejercen un efecto dominante. Estos factores explican probablemente la tendencia observada de crías para mostrar lo que se conoce como **regresión a la media.**

Esto se demuestra por los padres altos o inteligentes (los dos no son mutuamente excluyentes!) Que tienen los niños cuya altura media o de inteligencia es ligeramente más baja que el valor medio o mediados de los padres. Del mismo modo, los padres que son muy cortas o de baja la inteligencia tienden a tener niños cuya altura media o de inteligencia es inferior a la media de la población general, pero más alto que el valor promedio de los padres. Si un rasgo fuera para mostrar la verdadera herencia poligénica, sin influencias externas, a continuación, las mediciones en la descendencia serían distribuidos uniformemente alrededor de la media de los valores de sus padres.

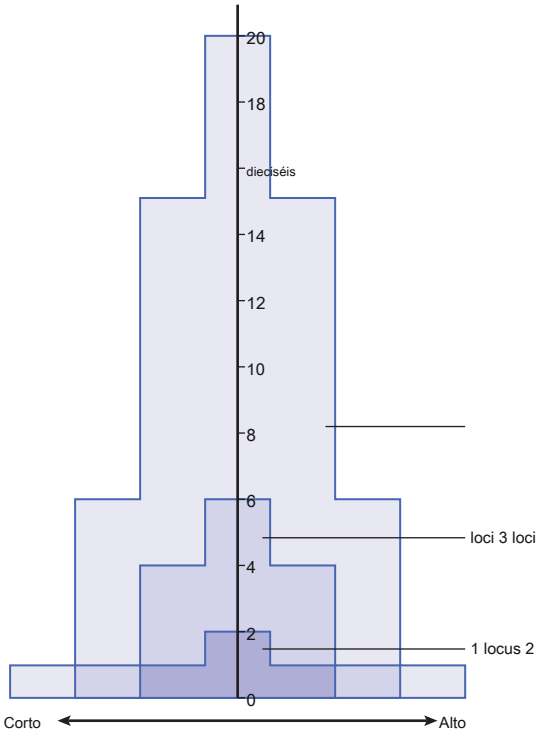


FIGURA 10.3 Distribución de genotipos para una característica tal como la altura con 1, 2, y 3 loci cada uno con dos alelos de la misma frecuencia. Los valores para cada genotipo se pueden obtener de la expansión binomial (+ q p) (*2 norte)*, donde p = q = 1/2 y *norte*
es igual al número de loci.

La herencia del multifactorial-Responsabilidad / modelo Umbral

Para estados de enfermedad tales como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), la contribución genética implica muchos loci, pero el fenotipo no tiene una distribución continua, que está presente o ausente. La teoría poligénica de la herencia de rasgos cuantitativos o continuas representa **discontinuo** trastornos multifactoriales, tales como T1DM o labio leporino, con el **responsabilidad / umbral** modelo, propuesto por Sewall Wright en 1934. Todos de los factores que influyen en el desarrollo de un trastorno multifactorial, ya sea genética o ambiental, se puede considerar como una sola entidad conocida como pasivo. Los pasivos de todos los individuos en una población forman una variable continua, que tiene una distribución normal, tanto en la población general y en los parientes de individuos afectados. Sin embargo, las curvas para estos familiares se desplazan a la derecha, con el grado en que se desplazan está directamente relacionada con la cercanía de su relación con el caso índice afectada, lo que indica un aumento de la carga genética compartida (Figura 10.5). Es importante destacar una vez más que la responsabilidad incluye todos los factores que contribuyen a la causa de la enfermedad. Visto de manera muy simple, un pasivo perjudicial puede ser visto como que consiste en una combinación de varios genes 'malos' y los factores ambientales adversos. Este modelo de herencia ha sido apoyado por numerosos rasgos discontinuos multifactoriales en los últimos 5 años, por estudios genoma amplia asociación (pag. 135), Incluyendo la esquizofrenia, DM2, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y varios tipos de cáncer.

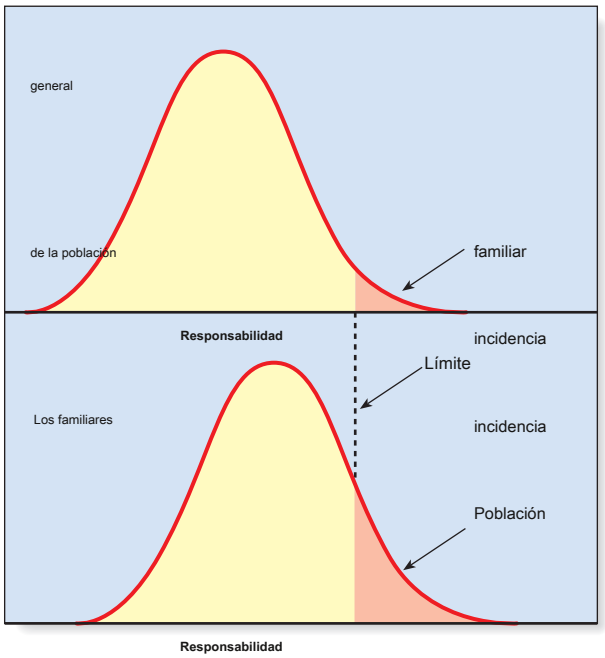


FIGURA 10.5 curvas responsabilidad hipotética en la población general y en los familiares de un trastorno hereditario en el que la predisposición genética es multifactorial.

Consecuencias de la responsabilidad / Modelo Umbral

Parte de la atracción de este modelo, es que proporciona una explicación simple para los patrones observados de riesgos familiares en condiciones tales como labio leporino / paladar, estenosis pilórica, y la espina bífida.

1. La incidencia de la enfermedad es mayor entre los familiares de los pacientes más gravemente afectados, presumiblemente debido a que son los más extremos desviados a lo largo de la curva de la responsabilidad. Por ejemplo, en el labio leporino / paladar la proporción de familiares de primer grado afectados (padres, hermanos, y la descendencia) es del 6% si el paciente índice tiene labio bilateral y paladar hendido, **pero sólo 2% si el paciente índice tiene una hendidura unilateral labio (Figura 10.6).**

2. El riesgo es mayor entre parientes cercanos del caso índice y disminuye rápidamente en los familiares más distantes. Por ejemplo, en la espina bífida los riesgos a los primer, segundo, y los parientes de tercer grado del caso índice son aproximadamente 4%, 1%, y menos de 0,5%, respectivamente.

3. Si hay más de un pariente cercano afectado, a continuación, se incrementan los riesgos para otros familiares. En la espina bífida, si uno de los hermanos se ve afectado el riesgo para el siguiente hermano (si el ácido fólico no es tomada por la madre periconcepcional) es aproximadamente 4%; si dos hermanos se ven afectados; el riesgo para un hermano posterior es de aproximadamente 10%.

4. Si la condición es más común en individuos de un sexo, entonces los parientes de un individuo afectado del sexo menos frecuentemente afectados habrá un mayor riesgo que los parientes de un individuo afectado del sexo más afectado con frecuencia. Esto se ilustra por la estenosis pilórica condición. La estenosis pilórica muestra una razón hombre-mujer de 5 a 1. Las proporciones de descendencia afectada de pacientes índice masculinos son 5,5% para hijos y 2,4% para las hijas, mientras que los riesgos para la descendencia de pacientes índice femeninos son 19,4% para hijos y 7.3 % para las hijas. La explicación probable para estos diferentes riesgos es que para que una mujer se vea afectada, ella tiene que estar en el extremo de la curva de la responsabilidad, de modo que sus parientes cercanos se también tienen una muy alta responsabilidad de desarrollar la condición. Porque los hombres son más susceptibles a desarrollar la enfermedad, los riesgos en la descendencia masculina son más altos que en la descendencia femenina, independientemente del sexo del progenitor afectado.

5. El riesgo de recurrencia para familiares de primer grado (es decir, hermanos e hijos) se aproxima a la raíz cuadrada de la incidencia en la población general. Así, si la incidencia es de 1 en 1000, el hermano y la descendencia riesgo será igual a aproximadamente 1 de cada 32, o 3%.

Los genes que causan la identificación de trastornos multifactoriales

Los trastornos multifactoriales son comunes y hacen una contribución importante a la **morbilidad y la mortalidad humana (pag. 6). vigorosos esfuerzos se han hecho en los** últimos años para identificar los genes que contribuyen a su etiología. Los primeros estudios se centraron en los métodos utilizados en la enfermedad monogénica, tales como el análisis **de ligamiento (pag. 91), Pero estos no tuvieron mucho éxito. En 2007 los resultados de los** primeros estudios de asociación del genoma a gran escala fueron publicadas y esto ha revolucionado el campo de la genética de rasgos complejos.

Estudios de asociación

Los estudios de asociación se llevan a cabo mediante la comparación de la frecuencia de una variante particular en pacientes afectados con su frecuencia en un grupo de control. **Este enfoque se describe a menudo como una control de caso estudiar. Si las frecuencias** en los dos grupos difieren significativamente, esto proporciona evidencia de una asociación. por

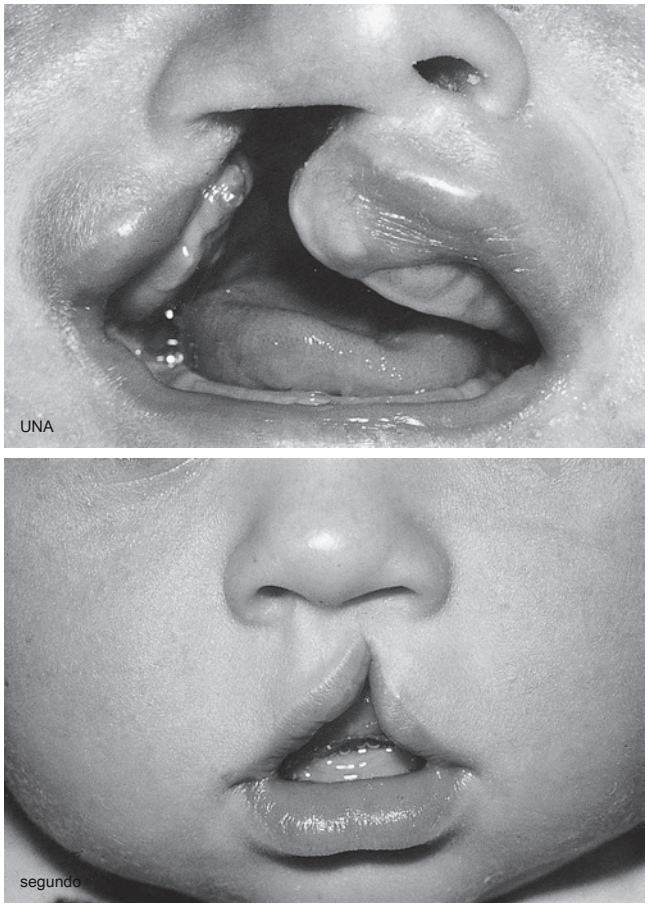


FIGURA 10.6 grave (UNA) y leve (SEGUNDO) formas de labio / paladar hendido.

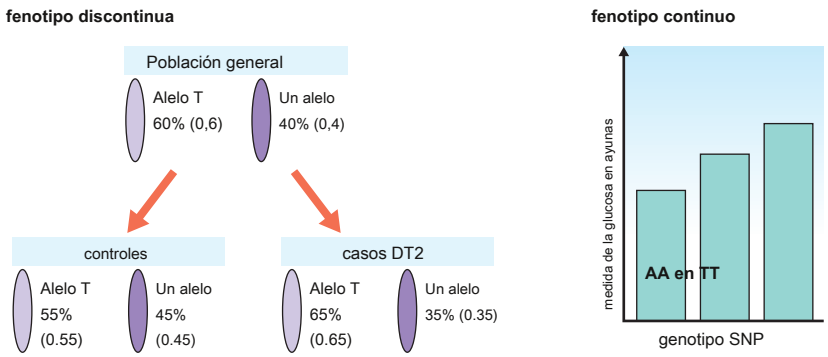


FIGURA 10.7 Ilustración del principio de asociación de ensayo, utilizando diabetes como un ejemplo, con un único SNP. Los estudios pueden diferencias cualquiera de las pruebas de los alelos de frecuencias entre casos y controles para un fenotipo de la enfermedad, o comparar significar rasgo valores para cada grupo de genotipo (por ejemplo, para la glucosa en ayunas).

rasgos cuantitativos el valor rasgo media para cada grupo de genotipo se compara y **diferencias significativas proporcionan evidencia de una asociación** (Figura 10.7)

El polimórfica complejo de histocompatibilidad HLA en el cromosoma 6 (pag. 170) Ha sido estudiada con frecuencia. Una de las asociaciones HLA más fuertes conocidos es que entre la espondilitis anquilosante y el alelo B27. Este está presente en aproximadamente 90% de todos los pacientes y sólo en el 5% de los controles. La fuerza de una asociación se indica por la relación de las probabilidades de desarrollar la enfermedad en aquellos con el antígeno a las probabilidades de desarrollar la **enfermedad en aquellos sin el antígeno** (Tabla 10.2). **Esto se conoce como la odds ratio y se da una indicación de cuánto más frecuencia se produce la enfermedad en** individuos con un marcador específico que en aquellos sin ese marcador. Para la asociación espondilitis HLA-anquilosante, el odds ratio es 171. Sin embargo, para la mayoría de los marcadores asociados con la enfermedad multifactorial, la diferencia de frecuencia entre casos y controles es pequeño, dando lugar a los odds ratios modestos (por lo general entre 1,1 y 1,5).

Si evidencia de asociación es próxima, esto sugiere que el alelo codificada por el marcador está ya sea directamente implicado en la causa de la enfermedad (es decir, una variante de susceptibilidad) o que el marcador está en desequilibrio de ligamiento con una variante susceptibilidad estrechamente vinculados. Al considerar las asociaciones de enfermedades, es importante recordar que la identificación de un locus de susceptibilidad no significa que el gen de la enfermedad definitiva ha sido identificado. Por ejemplo, aunque es una de las asociaciones de enfermedades fuertes conocidos, sólo el 1% de todos los individuos HLA B27 desarrollar la espondilitis anquilosante, de manera que muchos otros factores, genéticos y / o del medio ambiente, deben estar implicados en la causa de esta condición.

Antes de 2006, los estudios de asociación se llevaron a cabo seleccionando primero un gen candidato o región genómica, que o bien tienen vínculos biológicos plausibles a la enfermedad de interés o estar situado en una región de vinculación. Uno o más genética

Tabla 10.2 Cálculo de Odds Ratio para una Asociación de la Enfermedad

	alelo 1	**El alelo 2**
Los pacientes	una	segundo
controles	do	re
odds ratio	= $\frac{ac}{bd}$ = $\frac{ad}{bc}$	

variantes fueron seleccionados de la región del gen o genes y genotipo en los casos y controles para probar la asociación con la enfermedad. Se han publicado muchos estudios que muestran evidencia de asociación con genes candidatos para una variedad de enfermedades y rasgos. Sin embargo, en numerosos casos, estas asociaciones no se replicaron en estudios independientes, dejando la validez de muchas de las asociaciones reportadas inicialmente poco claras. Las razones de esta inconsistencia incluyen (1) los tamaños de muestra pequeños, (2) el apoyo estadístico débil, y (3) la baja probabilidad antes de cualquiera de las pocas variantes seleccionadas siendo realmente asociada con la enfermedad. Todas estas características incrementa las posibilidades de asociaciones falsepositive. Además, se encontraron asociaciones positivas falsas que sea debido a la estratificación de la población, en el que la población contiene subgrupos de diferentes estirpes y tanto la enfermedad y el alelo pasar a ser común dentro de ese subconjunto. Un ejemplo famoso se informó en un estudio realizado por Lander y Schork que mostró, en una población de San Francisco, que HLA-A1 se asocia con la capacidad de comer con palillos. Esta asociación se explica simplemente por el hecho de que el HLA-A1 es más común entre los chinos que los europeos!

El enfoque de genes candidatos llevó a sólo un puñado de asociaciones ampliamente replicados. Dos acontecimientos importantes han permitido alejarse de este enfoque, hacia un enfoque de todo el genoma de estudios de asociación: el primero fue el desarrollo de la tecnología de microarrays para determinar el genotipo de cientos de miles de SNPs en miles de personas de forma rápida y con un coste reducido; el segundo fue la creación de un catálogo de referencia de SNPs y desequilibrio de ligamiento, el haplotipo Mapa Internacional (HapMap).

Proyecto HapMap (www.1000genomes.org *o* ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap/)

Aunque se estima que hay más de 10 millones de SNP en el genoma humano, muchos **SNPs están en desequilibrio de ligamiento** (pag. 92) **Y por lo tanto co-heredado.** Regiones de SNPs enlaces son conocidos como haplotipos. El Proyecto Internacional HapMap se creó para identificar las frecuencias de haplotipos de SNP y en diferentes poblaciones y hacer que los datos libremente a disposición del público. El proyecto genotipo más de 3 millones de SNPs en 270 muestras procedentes de Europa, Asia oriental y África occidental.

Estudios de asociación de todo el genoma

En **de asociación de genoma (GWA)** estudios, los investigadores comparan las variantes a través de todo el genoma, en lugar de mirar sólo una variante a la vez. Desde 2006, este nuevo y poderoso método ha producido una explosión en el número de ampliamente

asociaciones replicados entre SNPs y enfermedades comunes, que están catalogadas en http://www.ebi.ac.uk/gwas/ . Para el año 2014, los estudios de GWA habían identificado miles de asociaciones reproducibles con más de 600 enfermedades comunes o rasgos. Los resultados de un estudio GWA de autismo se muestran en la Figura 10.8 . En un estudio típico GWA, 500.000 a 1.000.000 SNPs son genotipo en cada sujeto utilizando un único microarray ('chip de SNP').

Una clara ventaja de los estudios de GWA sobre el enfoque de genes candidatos es que son 'libres hipótesis'. Ninguna suposición previa se hace sobre los genes que podrían estar implicados en la enfermedad, y como resultado, se han descubierto asociaciones que proporcionan nuevos conocimientos sobre las vías biológicas, abriendo nuevas vías de investigación.

Ha sido importante el desarrollo de nuevos criterios estadísticos para los estudios de GWA. Si tuviéramos que realizar una prueba estadística de la asociación comparando la frecuencia de un SNP entre los casos y controles, podríamos interpretar una *PAG* valor de <0,05 como siendo improbable que haya ocurrido por casualidad. Sin embargo, al probar las asociaciones con el aumento de número de SNPs, el *PAG* umbral de valor tiene que cambiar: 1 en 20 pruebas tendrán una *PAG* valor <0,05 por casualidad. Basado en datos europeos HapMap, hay aproximadamente 1 millón de SNPs comunes en el genoma que son independientes (es decir, en muy baja desequilibrio de ligamiento con todos los demás). Por lo tanto, un estudio exhaustivo de las variantes comunes GWA es equivalente a las pruebas de aproximadamente 1 millón de hipótesis. En consecuencia, en los estudios de GWA, $P = 5 \times 10^{-8}$ es el

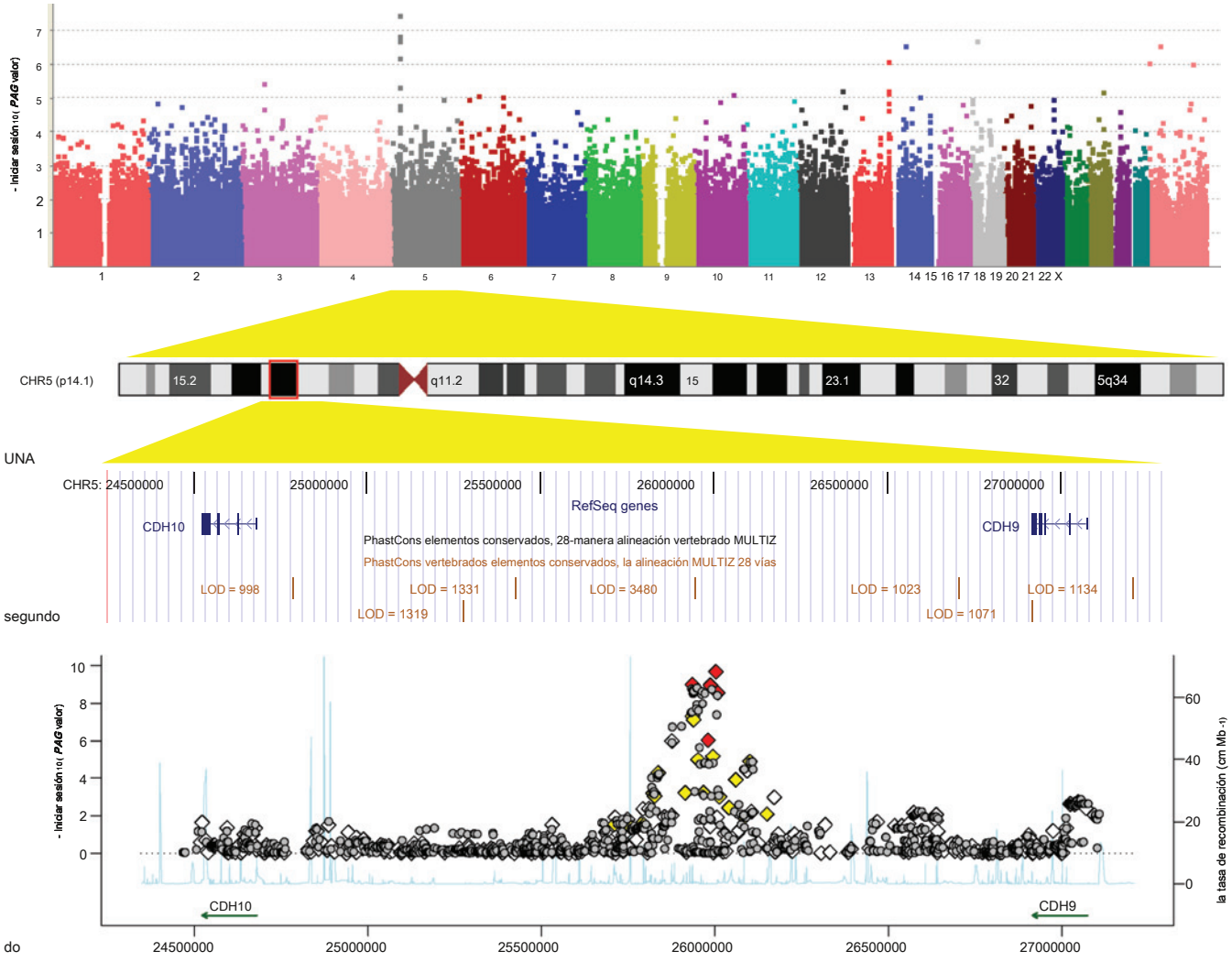


FIGURA 10.8 Los resultados de un estudio de asociación de todo el genoma de los trastornos del espectro autista. UNA, 'Trama Manhattan' de -log 10 (*PAG* valor) contra la posición genómica. Cada punto de datos representa la asociación entre un polimorfismo de nucleótido único individuo (SNP) y el autismo. SNPs están ordenados según su posición en el genoma y cada cromosoma está coloreada de manera diferente. Cuanto mayor sea la posición en el eje y, más fuerte es la evidencia de asociación. SNPs en el cromosoma 5p14.1 muestran las asociaciones más fuertes.

SEGUNDO, La región genómica 5p14.1 como está representada en la UCSC genoma navegador (http://genome.ucsc.edu/). DO, Uso del zoom en la región 5p14.1: Ambos SNPs genotipo (diamantes) y SNPs imputados (inferidas de desequilibrio de ligamiento con SNPs genotipo; círculos grises) se representan con -log 10 (*PAG* valor) (eje y) contra posición genómica (eje x). Genotipo SNPs son de color sobre la base de su correlación con el SNP más fuertemente asociado (*rojo* = alto, *= amarillo* medio, *= blanco* bajo). las tasas de recombinación estimados a partir de datos de HapMap se trazan para reflejar la estructura de desequilibrio de ligamiento local. *LOD,* Logaritmo de probabilidades; *RefSeq,* secuencia de referencia. (*De Wang

K, Zhang H, Ma D, et al 2009 variantes genéticas comunes sobre 5p14.1 asociados con trastornos del espectro autista. Naturaleza 459: 528-533, con permiso).

umbral aceptado por debajo del cual una asociación es poco probable que sea un **falso positivo. Se necesitan muestras de gran tamaño para lograr tan baja *PAG* valores,** y meta-análisis de múltiples estudios es un enfoque común para agrandar el tamaño de la muestra. SNP datos densos se pueden utilizar para identificar estratificación de la población en los estudios de GWA. Por ejemplo, si un individuo muestra alelo diferencias de frecuencia del resto de la muestra del estudio en miles de SNPs, esto puede indicar que son de diferente ascendencia y pueden dar lugar a su exclusión del estudio.

Inicialmente se centró en GWAS variación común, es decir, los SNP con una frecuencia del alelo menor superior al 5%. Sin embargo a pesar de la identificación de múltiples loci, para la mayoría de los rasgos de los estudios iniciales sólo fueron capaces de explicar una proporción relativamente pequeña de la variabilidad rasgo, típicamente menos de 10%. **variantes más raras, que no refleje el enfoque de GWA, pueden explicar algo de esto heredabilidad faltante. variantes comunes que se encuentran hasta la fecha tienen tamaños del efecto** relativamente modestos, por ejemplo, para la altura humana un típico SNP GWAS altera la talla adulta de menos de 1 mm por cada alelo. Esto ha llevado a la hipótesis de que gran parte de la heredabilidad faltante se encuentra en una variación más raro que tiene un tamaño del efecto más grande por alelo, es decir, intermedio entre los alelos causan enfermedades **monogénicas clásicos y el típico común GWAS SNPs (** Figura

10.9 **). Parte de esta variación más raro es capturado con SNP arrays especializados, o fichas exoma,** que se enriquecen de SNP en la secuencia codificante. variación Más raro en las regiones no codificantes también se puede evaluar mediante el uso de **imputación.**

imputación

La mayoría de los SNPs están fuertemente correlacionados con uno o más otros de la zona y por genotipo sólo una proporción de SNPs se puede inferir los genotipos de otros basados en estos patrones de desequilibrio de ligamiento. Esto significa que mediante el genotipado de aproximadamente 500.000 SNPs en la mayoría de las poblaciones, podemos capturar información sobre la mayoría de los SNPs comunes en el genoma humano (con alelo menor frecuencia> 5%). La ventaja añadida de la imputación es que los estudios que han utilizado diferentes matrices de genotipado pueden imputar SNPs que faltan y por lo tanto estudios **pueden ser metanálisis fácilmente. La imputación se basa en el uso de un panel de referencia** de genómico de datos y el más grande y más detallada del panel de referencia permite que más y más raro sin tipo SNPs a ser imputados.

Los paneles de referencia

El panel de referencia se proporcionó originalmente por el consorcio HapMap, pero desde 2013 paneles de referencia adicionales se han convertido en disponible basado **en enteros datos de la secuencia del genoma en lugar de genotipos SNP. los proyecto de mil genomas (** www . 1000genomes.org **) Proporciona un mapa preciso de alelos con frecuencias tan** bajas como 1% y se capturar no sólo SNPs pero otros tipos de variación incluyendo polimorfismos de número de copias (duplicaciones, deleciones, y otra variación estructural). los

Consortium Referencia Haplotipo (http://www.haplotypereference-consortium.org/) Está la compilación de un mapa aún más completa del genoma humano que permitirá un análisis más detallado de la variación más raros en el genoma.

A pesar del éxito de los estudios de GWA, aún quedan muchos retos. Hasta la fecha, las asociaciones únicamente se han identificado explican una pequeña fracción de la susceptibilidad a cada enfermedad estudiada (por ejemplo, <10% en la diabetes tipo 2 y <20% en la enfermedad de Crohn). Más de 10.000 SNPs se han registrado en los GWAS, asociado con cientos de rasgos y enfermedades, pero el 90% de los SNPs caer en las regiones no codificantes del genoma. Además, el loci identificados generalmente intervalo de 10 a 100 kb de longitud e incluyen numerosos SNPs asociados. Esto significa que no ha sido posible en la mayoría de los casos para identificar las variantes causales o incluso los genes causales. técnicas adicionales, incluyendo resecuenciación de las regiones asociadas, las pruebas en diferentes grupos étnicos, el examen de los datos de expresión y serán necesarios para comprender las asociaciones completamente estudios funcionales.

Modelos de enfermedad multifactorial de Herencia

La búsqueda de loci de susceptibilidad en los trastornos multifactoriales humanos se ha encontrado con un éxito creciente en los últimos años, en gran parte debido al éxito de los estudios de GWA. Los ejemplos de investigaciones recientes en algunas condiciones comunes serán considerados

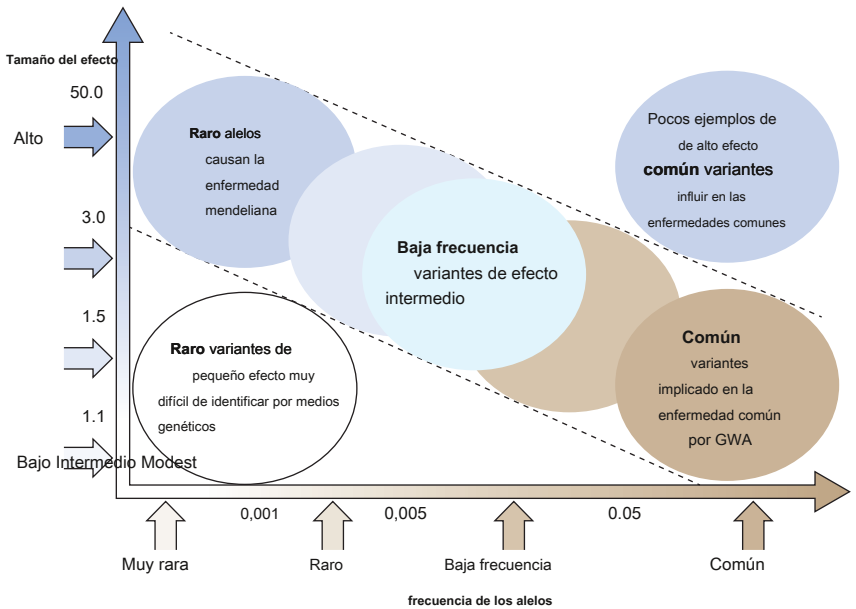


Figura 10.9 Viabilidad de la identificación de variantes genéticas por frecuencia alelo de riesgo y la fuerza de efecto genético (odds ratio). ***Manolio TA, Collins FS, NJ Cox, et al, 2009*** *Encontrar la heredabilidad faltante de enfermedades complejas. Naturaleza 461 (7265): 747-753, con permiso.*

ilustrar el progreso hasta la fecha y la magnitud de los retos que tiene por delante.

Diabetes Mellitus (DM)

Hay dos formas principales de DM que son clínicamente distinta. T1DM es el más raro de inicio juvenil, la forma dependiente de insulina (IDDM anterior abreviatura) que afecta a 0,4% de la población y muestra una alta incidencia de renal potencialmente grave, retinal, y las complicaciones vasculares. DM1 tiene un pico de edad de inicio en la adolescencia y sólo puede controlarse mediante inyección regular de insulina. Tipo 2 es la forma más común de aparición tardía, no dependiente de la insulina que afecta hasta el 10% de la población y está fuertemente asociada con el sobrepeso y la obesidad. Por lo general, afecta a las personas de edad y puede responder a la pérdida de peso simple, aunque muchas personas con diabetes tipo 2 requieren medicamentos hipoglucemiantes orales, y algunos requieren insulina. Un adicional de 1% a 2% de las personas con diabetes tienen **monogénica**

(Gen individual) formas de diabetes.

Hasta el 10% de las mujeres desarrollan intolerancia a la glucosa durante el embarazo. **Esto se conoce como gestacional diabetes. Su tolerancia anormal a la glucosa por lo general** vuelve a la normalidad después del embarazo; A pesar de que estas mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 más adelante en la vida.

La diabetes también puede ser secundaria a una variedad de otros síndromes genéticos raros y trastornos no genéticos. Los ejemplos incluyen el síndrome de **Prader-Willi (pag. 78), Síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Wolfram, y la ataxia de Friedreich (pag. 275). Por lo tanto, la diabetes mellitus es etiológicamente heterogénea.**

Diabetes tipo 1

Las primeras investigaciones sobre la genética de la diabetes tiende a concentrarse en **la diabetes tipo 1, donde hay mayor evidencia de agrupación familiar (λ_s es 15 para T1DM frente a 3,5 para DM2 [pag. 133]). Las tasas de concordancia en los gemelos** monocigóticos y dicigóticos son de aproximadamente 50% y 12%, respectivamente. Estas observaciones apuntan a una etiología multifactorial con ambas contribuciones ambientales y genéticos. factores ambientales conocidos incluyen la dieta, la exposición viral en la primera infancia, y ciertos medicamentos. El proceso de la enfermedad **consiste en la destrucción irreversible de los islotes insulinproducing β células en el** páncreas por el propio sistema inmune del cuerpo, tal vez como resultado de una interacción entre la infección y una respuesta inmune genéticamente programada anormal.

El primer gran éxito llegó con el reconocimiento de la fuerte asociación con la región HLA en el cromosoma 6p21. Las asociaciones originales eran con los antígenos HLA B8 y B15 que están en desequilibrio de ligamiento con **los alelos DR3 y DR4 (pp. 134, 170). Es con estos que la asociación T1DM es** más fuerte, con un 95% de los individuos afectados que tienen DR3 y / o DR4 comparado con el 50% de la población general. Tras el desarrollo de análisis de PCR para la región HLA, se ha demostrado que la contribución HLA a T1DM susceptibilidad se determina por el residuo de aminoácido 57a en el locus DQ, donde el ácido aspártico transmite protección, en contraste con otros alelos que aumentan la susceptibilidad. La región HLA contribuye aproximadamente 50% de la susceptibilidad genética a la T1DM.

El siguiente locus que se identificó fue el gen de la insulina en el cromosoma 11p15, donde se demostró que la variación en el número de repeticiones en tándem de una **secuencia de 14 pb aguas arriba al gen (conocido como el *EN S* VNTR) influencias** susceptibilidad a la enfermedad. La hipótesis es que repeticiones largas transmiten protección mediante el aumento de la expresión del gen de la insulina en el timo fetal **glándula, reduciendo así la probabilidad de que productoras de insulina β** Las células serán vistos como extraños por el sistema inmune madura.

Estos dos loci contribuyen λ_s valores de aproximadamente 3 y 1,3, respectivamente. Sin embargo, la razón de riesgo total para T1DM es de aproximadamente 15. Numerosos estudios de asociación del genoma de tamaño creciente han llevado a una explosión en el número de loci de susceptibilidad T1DM apoyado por evidencia estadística robusta, para un total de más de 50 ubicaciones genómicas distintas. Es probable que muchos más aún no se han identificado a través futuro, aún más grande, los esfuerzos. La mayoría de los loci identificados confieren un **modesto aumento en el riesgo de DMT1, con razones de posibilidades (pag. 134) Que** oscila desde 1,1 hasta 1,3 para cada heredaron el alelo, en contraste con el papel mucho más grande del locus HLA. En la mayoría de los casos, aún no se han identificado los genes causales subyacentes y variantes de las asociaciones. Sin embargo, las regiones de asociación a menudo abarcan fuertes candidatos por ejemplo, los genes de **interleucina biológicos, *IL10, IL19, IL20,* y *IL27.* En dos casos notables, los estudios de** seguimiento han permitido ya el gen causal para ser confirmada, la profundización de nuestra comprensión de los mecanismos biológicos detrás de las asociaciones.

El primer ejemplo fue un estudio de la *IL2RA (CD25)* locus por Dendrou et al (2009). Se utilizó el Cambridge de bio en el Reino Unido, una colección de aproximadamente 5.000 voluntarios que se pueden recuperar para participar en la investigación sobre la base de su genotipo. El uso de menos de 200 de estos individuos, y por medio de citometría de flujo para ensayar los niveles de proteína CD25 expresado en la superficie de las células T reguladoras, el estudio mostró que las personas con el haplotipo T1DM-protectora expresaron niveles CD25 **superiores. Esto confirmó que *IL2RA* es de hecho el gen causal y que la asociación** genotipo-fenotipo está mediada a través de diferencias en la expresión del producto génico.

En el segundo estudio de Nejentsev et al (2009), los exones y sitios de empalme de 10 genes candidatos situados en las regiones de asociación de todo el genoma se resequenced en 480 pacientes T1DM y 480 controles. Variantes identificadas se ensayaron entonces para la asociación con la enfermedad en 30.000 nuevos sujetos. **Cuatro variantes raras (alelo menor frecuencia ≈ 1% a 2%) en el *IFIH1***

gen fueron identificados, cada uno de lo que redujo de forma independiente las **probabilidades de T1DM en alrededor de 50%. Este hallazgo demuestra que la *IFIH1* gen** es importante en la etiología de T1DM. Ya que su función es mediar la inducción de una respuesta de interferón con el ARN viral, que se suma a las pruebas que implican la infección viral en el desarrollo de la enfermedad. Estos resultados también demuestran que puede haber dos variantes de alta y de sensibilidad baja frecuencia en el mismo locus, con diferentes tamaños del efecto. Future seguimiento por resecuenciación de otros loci, tanto en T1DM y en otras enfermedades, debe conducir a la identificación de incluso más de estas variantes y una mejor comprensión de los loci.

Diabetes tipo 2

La prevalencia de la diabetes tipo 2 está aumentando y se prevé que llegará a 300 millones de afectados en todo el mundo en el año 2025. Aunque comúnmente se cree que es más benigno que el anterior aparición, la diabetes insulino-dependiente DM1, pacientes con DM2 también son propensos a ambas complicaciones diabéticas macrovasculares y microvasculares, con correspondiente exceso de morbilidad y mortalidad.

GWAS ha identificado más de 90 loci de susceptibilidad para DMT2. No hay solapamiento con el loci T1DM, que ilustra que estas dos enfermedades tienen muy **diferentes etiologías. A diferencia de la HLA y *EN S* VNTR loci en T1DM, no hay** grandes loci de predisposición asociada con DM2. La mayoría de los odds ratios son modestas (entre 1,05 y 1,3 por alelo), pero mediante la combinación de variantes

en un riesgo anotar los individuos pueden ser identificados que tienen hasta 4 veces mayor riesgo de desarrollar diabetes en comparación con los individuos con una menor carga de alelos de riesgo. Análisis de los loci de susceptibilidad para DM2 sugiere varios mecanismos están implicados en la etiología de la enfermedad, incluyendo la transcripción relacionados CREBBP-, la señalización adipocytokine y regulación del ciclo celular.

los *TCF7L2* locus tiene la mayor odds ratio de todos los loci DM2 se encuentran en múltiples poblaciones. Los individuos que heredan dos alelos de riesgo (aproximadamente el 9% de los europeos) tienen casi el doble de riesgo de diabetes tipo 2 como los que han heredado ninguno. El locus fue descubierto en estudios de asociación a gran escala de una región en el cromosoma 10, que se identificó originalmente en los estudios de ligamiento. sin embargo, el *TCF7L2* variante no da cuenta de la vinculación en esta región, lo que sugiere que otras variantes menos frecuentes pero más penetrantes pueden estar cerca. Al igual que con muchos de los otros loci, la *TCF7L2* alelo de riesgo está asociada con una alteración de β- la función celular, poniendo de relieve la importancia de la β- la secreción celular y la insulina en DM2 etiología. A medida que se han descubierto más loci para DM2, el papel de la sensibilidad a la insulina en la etiología también se ha destacado. Así, un cuadro más complejo está emergiendo.

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para DM2 y hay ejemplos de genes relacionados con la obesidad asociados con DM2, por ejemplo, la *FTO* gen, que anteriormente era de desconocido función. Investigaciones recientes han demostrado, utilizando modelos de ratón y técnicas de edición genoma CRISPR-Cas9, que la obesidad predispone alelo de FTO reprime la termogénesis mitocondrial, la prevención de los adipocitos a partir de la conversión de almacenamiento de grasa a las funciones de la quema de grasa. Sin embargo la mayoría de los loci de susceptibilidad DM2 no están asociados con la obesidad, sólo cuatro de las 90 variantes han aparecido en el GWAS de BMI (Figura 10.10), Lo que sugiere que existen mecanismos IMC-independientes que participan en la etiología de la diabetes tipo 2.

Es probable que muchos más loci serán identificados a través de futuros metanálisis de estudios de GWA y que el seguimiento detallado de las regiones asociadas dará lugar a la identificación de las variantes causales. El gran número de loci que predisponen destaca múltiples objetivos para la intervención, pero hay mucho trabajo por hacer para traducir estos resultados en aplicaciones clínicas útiles.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye dos subtipos clínicos: enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Su prevalencia en los países occidentales es de 1% a 2%, y la estima λ_s es de 25. la enfermedad de Crohn se caracteriza por el control perturbado de la inflamación en el intestino y con su interacción con las bacterias.

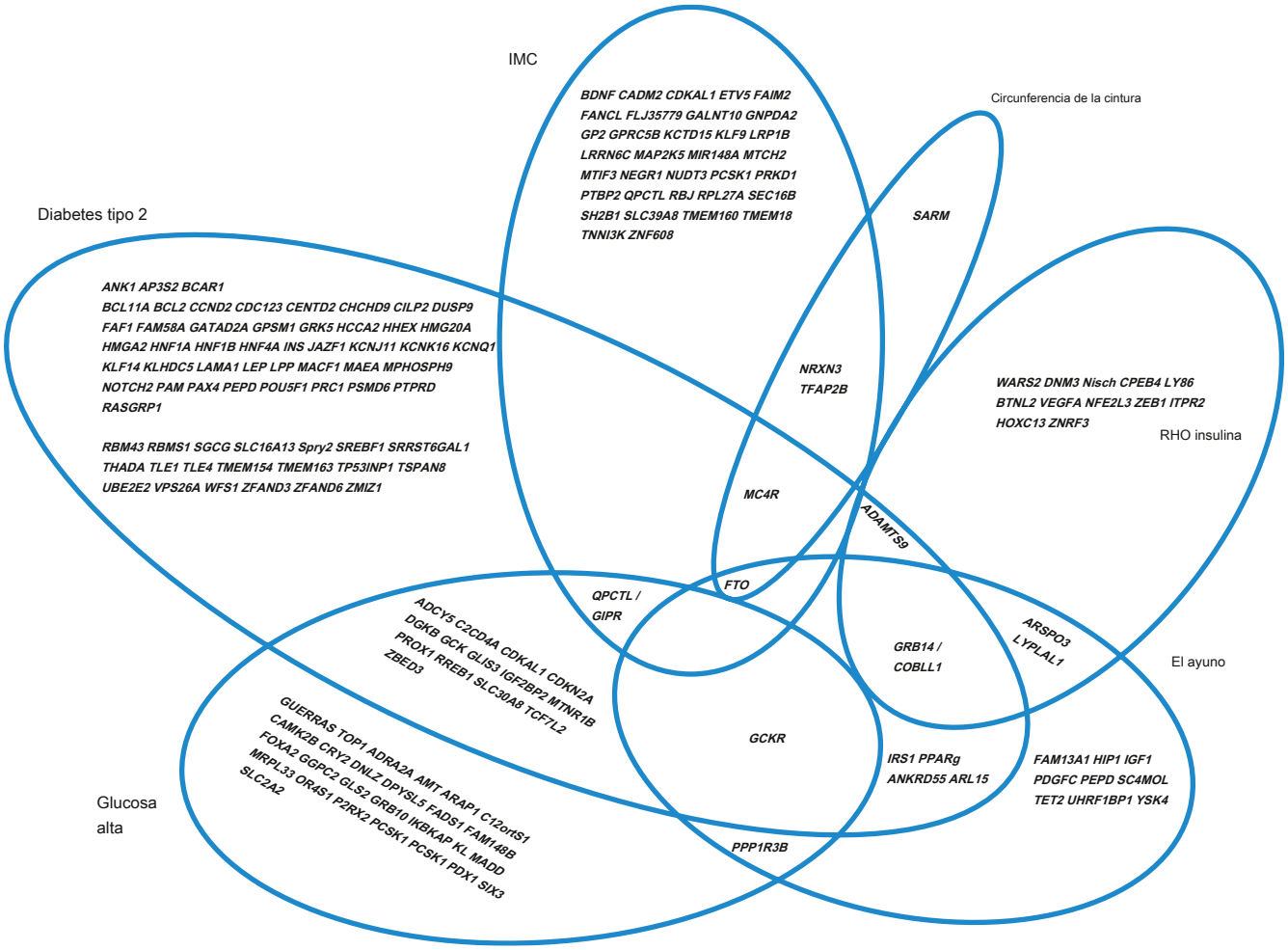


Figura 10.10 diagrama de Venn de intersección entre loci asociados en todo el genoma importancia con diabetes tipo 2, las medidas de la adiposidad y la homeostasis de la glucosa. se muestran asociaciones significativas en todo el genoma de seis rasgos metabólicos. Gene símbolos mostrados en la trama son por convención el gen más cercana y no necesariamente el gen funcional. (*De Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, Pedersen O 2,014 susceptibilidad genética a la diabetes tipo 2 y la obesidad: a partir de estudios de asociación del genoma a variantes raras y más allá. Diabetologia 57: 1528-1541).*

En 2001, dos grupos de trabajo de forma independiente y usando diferentes enfoques identificado variantes de predisposición de la enfermedad en el *CARD15* gen (anteriormente conocido como *NOD2).* Uno de los grupos, Ogura et al, se había identificado previamente un receptor Toll-like (pag. 164), NOD2, que activa el factor nuclear Kappa B (NF κ B) (pag. 171), Por lo que es sensible a los lipopolisacáridos bacterianos. El análisis de secuencia reveló tres variantes (R702W, G908R y 3020insC) que fueron mostrados por las pruebas de casos y controles y de desequilibrio de transmisión a estar asociados con la enfermedad de Crohn. El segundo grupo, Hugot et al, fine-mapea la región 16p12 mediante el genotipado de los SNP dentro del intervalo de 20 Mb y también llegó a las mismas variantes dentro de la *CARD15* gene. Estas variantes se encuentran en hasta 15% de los pacientes con enfermedad de Crohn, pero sólo el 5% de los controles. El riesgo relativo conferida por genotipos heterocigotos y homocigotos fue de aproximadamente 2,5 y 40, respectivamente. Para la terapia, los fármacos que se dirigen a la NF κ complejo B (pag. 171) Ya son los fármacos más eficaces disponibles en la actualidad. Desde 2006, los estudios de GWA han identificado cerca de 200 loci de susceptibilidad para la enfermedad inflamatoria del intestino, todos los cuales confieren más modestos riesgos de enfermedad que la *CARD15* variantes (odds ratios por alelo entre 1,1 y 2,5). Los genes identificados implicado la inmunidad innata, la señalización de células T y la función de la barrera epitelial como los mecanismos etiológicos predominantes en la EII. Los descubrimientos de loci que contiene el *IRGM* y *ATG16L1* genes eran resultados particularmente interesantes, ya que estos genes son esenciales para la autofagia, una vía biológica cuya relevancia para la enfermedad fue previamente insospechada. Otros estudios de la *IRGM* locus por McCarroll et al (2008) identificó que la variante causal es una deleción de 20 kb inmediatamente aguas arriba de *IRGM,* que está en desequilibrio de ligamiento (pag. 92) Con los SNPs asociados. Los resultados de deleción en los patrones alterados de la expresión génica, que a su vez se muestra para modular la autofagia de bacterias dentro de las células.

Enfermedad de la arteria coronaria

La enfermedad coronaria es la causa más común de muerte en los países industrializados y está aumentando rápidamente en la prevalencia en los países en desarrollo. Es el resultado de la aterosclerosis, un proceso que tiene lugar durante muchos años que implica la deposición de placas fibrosas en el espacio subendotelial (íntima) de las arterias, con el consiguiente estrechamiento de su lumina. El estrechamiento de las arterias coronarias compromete las necesidades metabólicas del músculo del corazón, que conduce a la isquemia de miocardio, que si es grave, los resultados en el infarto de miocardio.

Para la mayoría de las personas, su riesgo de enfermedad arterial coronaria es multifactorial o poligénica en origen. Una variedad de diferentes factores de riesgo genéticos y ambientales se han identificado que predisponen a la aparición temprana del proceso aterosclerótico, incluyendo la falta de ejercicio, dieta las grasas saturadas y el tabaquismo.

Metabolismo de lípidos

Las vías metabólicas por la que el cuerpo absorbe, sintetiza, transportes, y cataboliza lípidos de la dieta y endógenos son complejos. Los lípidos se empaquetan en las células intestinales como un complejo con varias proteínas conocidas como **apolipoproteínas** para formar quilomicrones ricas en triglicéridos. Estos son secretados en la linfa y se transportan al hígado, donde, en asociación con la síntesis endógena de colesterol y triglicéridos, se empaquetan y se secretan en la circulación como lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL). VLDL se degrada a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), que se subdivide en lipoproteína de baja densidad rica en colesterol (LDL). Las lipoproteínas de alta densidad (HDLs) se forman a partir lipoproteínas secretadas por el hígado, los quilomicrones, y los restos de VLDL.

Tabla 10.3 Riesgos de recurrencia de enfermedad arterial coronaria prematura

proband	Riesgo relativo
Male (<55 Y)	
Hermano	5
Hermana	2.5
Hembra (<65 Y)	
hermanos	7

Los datos de J Slack, Evans KA 1966 El aumento del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica en familiares de primer grado de 121 hombres y 96 mujeres con cardiopatía isquémica. J Med Genet 3: 239-257

Los altos niveles de LDL están asociados con un mayor riesgo de enfermedad de la arteria coronaria. Por el contrario, altos niveles de HDL están inversamente correlacionadas con el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria. En consecuencia, el LDL: HDL relación se ha utilizado como un predictor de riesgo para la enfermedad de la arteria coronaria y como un indicador para la intervención terapéutica. Las estatinas son medicamentos eficaces para bajar los niveles de colesterol LDL.

Estudios de la Familia y Twin

El riesgo a un pariente de primer grado de una persona con enfermedad de la arteria coronaria prematura, que se define como que ocurre antes de los 55 años en los hombres y 65 años de edad en las mujeres, varía entre dos y siete veces la de la población general (Tabla 10.3). Los estudios con gemelos de concordancia para la enfermedad de la arteria coronaria varían de 15% a 25% para los gemelos dicigóticos y de 39% a 48% para los gemelos monocigóticos. A pesar de estas cifras apoyan la implicación de factores genéticos, la tasa de concordancia baja para los gemelos monocigóticos apoya claramente la importancia de los factores ambientales.

Trastornos del gen único de metabolismo de los lípidos conducen a la enfermedad de las arterias coronarias

Aunque hay una serie de trastornos hereditarios raros individualmente de lipoproteínas específicas, los niveles de las diversas lipoproteínas y las hiperlipidemias son determinadas por una interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Los estudios familiares de algunas de las hiperlipidemias son, sin embargo, consistente con un único gen es un factor importante que determina la susceptibilidad genética.

Hipercolesterolemia familiar

El trastorno más conocido de metabolismo de los lípidos es la hipercolesterolemia familiar (FH) (pag. 262). FH se asocia con un riesgo significativamente mayor de enfermedad de la arteria coronaria temprana y se hereda como un trastorno autosómico dominante. Se ha estimado que aproximadamente 1 persona en 500 en la población general, y aproximadamente 1 de cada 20 personas que se presentan con enfermedad de la arteria coronaria temprana, son heterocigotos para una mutación en el receptor de lipoproteína de baja densidad (*LDLR)* gene. Los estudios moleculares en FH han revelado que es debido a una variedad de defectos en el número, la función, o la transformación de los receptores de LDL en la superficie celular (pag. 263).

Los genes de susceptibilidad

Desde 2007, numerosos a gran escala GWA y los estudios de seguimiento de replicación han identificado cerca de 60 loci de susceptibilidad para la enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio. De estos loci aproximadamente un tercio también están asociados con los niveles de lípidos y 10% con

la presión arterial y las vías clave implicados en la patogénesis de la enfermedad de la arteria coronaria de GWAS son metabolismo de los lípidos, la inflamación y la pared del vaso de la arteria estructura. Una de las asociaciones más fuertes identificados en el cromosoma 9p21 es (odds ratio por alelo ≈ 1.3). Los genes más cercanos, *CDKN2A* y *CDKN2B,* más de 100 kb de distancia. Curiosamente, los SNPs más fuertemente asociados con la enfermedad de la arteria coronaria son sólo 10 kb de distancia de los asociados a la diabetes tipo 2. Sin embargo, las dos asociaciones de enfermos son independientes y no en desequilibrio de ligamiento entre sí. Gran parte del trabajo que ya se está haciendo para investigar el papel de *ANRIL,* un ARN grande, no codificante que se solapa con el haplotipo asociado a la enfermedad arterial coronaria. Se expresa en tejidos asociados con la aterosclerosis, y los estudios han demostrado correlaciones entre la expresión de *ANRIL* transcripciones y gravedad de la aterosclerosis. Sin embargo, la evidencia adicional de estudios de asociación a gran escala ha demostrado que el mismo haplotipo en 9p21 se asocia con aneurisma aórtico abdominal y aneurisma intracraneal, lo que sugiere que su función no se limita a la enfermedad aterosclerótica. Junto con los otros 59 loci, el locus en 9p21 sólo explica una pequeña fracción de la heredabilidad de la enfermedad arterial coronaria (aproximadamente 6%), y es probable que se identificarán muchos más loci.

El progreso en el descubrimiento de loci de susceptibilidad también ha venido de grandes estudios de GWA de los niveles de lípidos. variantes comunes en al menos 150 loci están robustamente asociados con los niveles de lípidos circulantes, con más de un tercio de éstos asociados con los niveles de LDL. Además de las variantes comunes, las variantes de baja frecuencia también se han asociado con los niveles de lípidos y juntos estas variantes explicar 9.3%, 12.8%, 19.5%, y 18.8% de la varianza en los triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, y las concentraciones de colesterol total, respectivamente. La frecuencia de alelos de LDL de fondos es mayor en pacientes con enfermedad arterial coronaria que en los controles, lo que indica que predisponen a la enfermedad a través de su efecto primario sobre los niveles de LDL. En muchos casos, los genes implicados por el loci ya están asociados con los trastornos de un solo gen. Por ejemplo, *PCSK9* alberga un espectro completo de alelos de LDL-alterando, de mutaciones raras que causan grandes diferencias en LDL (> 100 mg / dL), a través de baja frecuencia variantes con efectos más modestos (por ejemplo, *PCSK9* R46L tiene una frecuencia de 1% menor alelo y un tamaño de efecto de 16 mg / dL), a las variantes comunes en 20% alelo menor frecuencia que cambian los niveles de LDL en menos de 5 mg / dL. inhibidores de anticuerpo monoclonal PCSK9 ahora han sido aprobados para su uso como agentes de disminución de colesterol y podría proporcionar una alternativa al tratamiento con estatinas. La resecuenciación de más loci es probable que descubrir variantes raras y mutaciones en lípidos loci de rasgos, que pueden explicar aún más la susceptibilidad genética a la enfermedad de la arteria coronaria.

Esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad psicótica grave con un comienzo habitual en la adolescencia tardía o en la vida adulta temprana. Se caracteriza por procesos de pensamiento y el comportamiento gravemente desorganizado, junto con un marcado deterioro del funcionamiento social y ocupacional, y puede ir acompañada de alucinaciones y delirios.

Epidemiología

La esquizofrenia es una causa principal de enfermedad mental crónica. Hay un riesgo de por vida 1% para una persona para desarrollar la esquizofrenia, y en cualquier momento, aproximadamente el 0,2% de la población se ve afectada. La esquizofrenia es más frecuente en personas de nivel socioeconómico más pobre y tiene una edad más temprana de inicio y peor pronóstico en los varones. Hay un exceso de nacimientos en invierno individuos esquizofrénicos, lo que ha sugerido que los factores ambientales tales como ciertas infecciones virales o factores nutricionales podrían ser contributivo.

La evidencia de Factores genéticos

La naturaleza y el alcance de la contribución genética a la esquizofrenia no está claro. Esto es en parte debido a la pasada y presente controversia sobre la definición de la esquizofrenia y el término *esquizoide.* Este último término se refiere a los rasgos similares a la esquizofrenia a menudo en familiares de esquizofrénicos. El problema surge porque los criterios clínicos para distinguir esquizoide de la personalidad normal faltan. En aras de la simplicidad, podemos considerar el término *esquizoide* como una referencia a una persona con los síntomas fundamentales de la esquizofrenia, pero en una forma más leve. Se ha estimado que aproximadamente el 4% de la población general tiene esquizofrenia o un trastorno esquizoide de la personalidad.

Estudios de la Familia y Twin

Los resultados de varios estudios sobre la prevalencia de la esquizofrenia y el trastorno esquizoide entre los familiares de esquizofrénicos se resumen en Tabla 10.4 . Si sólo se considera la esquizofrenia, la tasa de concordancia para los gemelos idénticos es sólo el 46%, lo que sugiere la importancia de los factores ambientales. Si, sin embargo, la esquizofrenia y el trastorno esquizoide de la personalidad se consideran en conjunto, entonces casi 90% de idénticos co-gemelos son concordante.

Los genes de susceptibilidad

estudios de asociación del genoma de variación en el número de copias (CNV) han identificado grandes (500 kb>) deleciones asociados con el ejemplo condición-para en los cromosomas 1q21.1, 15q13.3 y 22q11.2 (pp. 245, 250). Estas deleciones son raros pero penetrante: el odds ratio para la deleción 15q13.3 ha sido

Tabla 10.4 Proporciones (%) de los familiares de primer grado de individuos con esquizofrenia que Del mismo modo se ven afectados o tiene un trastorno esquizoide una

	Proporción (%) de Familiares		
Los familiares	Esquizofrenia segundo	Esquizoide	La esquizofrenia total + esquizoide
Gemelos idénticos	46	41	87
Offspring (de 1 esquizofrénico)	dieciséis	33	49
hermanos	14	32	46
padres	9	35	44
Offspring (de 2 esquizofrénicos)	34	32	66
Población general	1	3	4

una De Heston LL 1970 La genética de la esquizofrenia y la enfermedad esquizoide. Ciencia 167: 249-256.

segundo La edad corregida.

se estima entre 16 y 18 en dos estudios independientes. Una observación clave es que estas deleciones no sólo están asociadas con la esquizofrenia. El 1q21.1 deleción (pag. 248) También se ha asociado con el autismo, problemas de aprendizaje, y la epilepsia. Por lo tanto, los límites actuales de la enfermedad clínicamente definida no se reflejan en la genética subyacente. Mientras que estas supresiones explican parte de la susceptibilidad genética a la esquizofrenia, también explican la susceptibilidad a otras condiciones. Es probable que una mejor comprensión de la genética conducirá a una mejor definición de fenotipos clínicos.

variantes genéticas comunes también están implicados en la etiología de la esquizofrenia. Reciente meta-análisis de estudios de GWA han identificado más de 100 loci asociados, incluida la región HLA en el cromosoma 6p21.3-6p22.1, lo que sugiere un componente del sistema inmune al riesgo de enfermedad. asociaciones sólidas también se han observado con variantes cerca de la *NRGN* gen y en el

TCF4 gen, que implican procesos biológicos implicados en el desarrollo del cerebro, la cognición y la memoria. No es probable que haya muchas variantes más comunes y raras que contribuyen colectivamente a la heredabilidad de la esquizofrenia.

Enfermedad de Alzheimer

La demencia se caracteriza por un deterioro global irreversible y progresiva de la inteligencia, la memoria, las habilidades sociales, y el control de las reacciones emocionales en la presencia de la conciencia normal. La demencia es etiológicamente heterogénea, que se producen secundariamente a la vez una variedad de causas no genéticas tales como la enfermedad vascular y las infecciones como el SIDA, así como causas genéticas. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en las personas con demencia ya sea de inicio temprano (<60 años, o presenil) o de aparición tardía (> 60 años, o senil). El hallazgo neuropatológico clásico en personas con EA es la presencia en el examen post-mortem de los depósitos de amiloide en los ovillos neurofibrilares y placas seniles o neuronales. Además, las personas con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia (pag. 236), Que en postmortem tiene hallazgos del SNC idénticos a los observados en las personas con AD típico.

Epidemiología

Un número limitado de estudios de la incidencia y prevalencia de la EA están disponibles, debido a problemas de determinación. Sin embargo, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta claramente dramáticamente con la edad (Tabla 10.5).

Doble y Estudios de la Familia

Las diferencias en la edad de aparición de la EA en los gemelos idénticos son consistentes con la importancia de los factores ambientales, pero hay dificultades con los estudios familiares en la EA. Muchos estudios se basan en un diagnóstico clínico. Sin embargo, una proporción significativa de personas con un diagnóstico clínico de AD se encuentra que tienen otras causas en postmortem, como la enfermedad aterosclerótica cerebrovascular. Los intentos para confirmar los diagnósticos en los parientes que han muerto previamente no suelen tener éxito. Obviamente, dada la edad de inicio, por lo general es práctico ni posible obtener fondos para estudios en los que el riesgo para la descendencia. Por lo tanto, los estudios de la familia de los riesgos a los hermanos son el único tipo práctico de estudio familiar para proporcionar datos fiables. Aunque existen numerosos informes retrospectivos de las familias con EA que sean consistentes con herencia autosómica dominante, los riesgos de recurrencia en una serie de estudios para familiares de primer grado son menos del 10%.

Tabla 10.5 Las estimaciones de la prevalencia acumulada por edad de la demencia

Edad Intervalo (Y)	Prevalencia (%)
< 70	1.3
70-74	2.3
75-79	6.4
80-84	15.3
85-89	23.7
90-94	42.9
> 95	50.9

De LL Heston 1992 la enfermedad de Alzheimer. Capítulo 39 en King RA, Rotter JI, Motulsky AG Eds La base genética de las enfermedades comunes. Nueva York: Oxford University Press

Los estudios bioquímicos

Los depósitos de amiloide en los ovillos neurofibrilares y placas neuronales se ha demostrado que consistirá en el amiloide β proteína precursora A4 (APP). El componente de proteína principal de los ovillos neurofibrilares se ha demostrado que se deriva de una proteína asociada a microtúbulos (MAP) llamado *tau (*τ). Junto con otros mapas, que interactúa con β- tubulina para estabilizar los microtúbulos.

Trastornos del gen único

La identificación de APP en los depósitos de amiloide de las placas neuronales, su mapeo en o cerca de la región crítica de la parte distal de 21q del cromosoma asociado con las características fenotípicas del síndrome de Down (pag. 236), Y el aumento del riesgo de AD en personas con síndrome de Down ha llevado a pensar que la duplicación de la *APP* gen podría ser una causa de la EA. Pruebas de la vinculación a la *APP* locus se encuentra en estudios de familias con aparición temprana de AD, y ahora se sabe que las mutaciones en el *APP* cuenta gen para una pequeña proporción de casos.

Se encontró evidencia de la vinculación con inicio temprano de AD para otro locus en el cromosoma 14q. Las mutaciones se identificaron en una proporción de individuos afectados en una de una nueva clase de genes conocidos como *presenilina-1 (PSEN1),* ahora se sabe que un componente de la vía de señalización de Notch (pag. 105). Un gran número de mutaciones en *PSEN1* ahora se han identificado y representan hasta el 70% de los familiares de inicio temprano de AD. Un segundo gen, *presenilina-2 (PSEN2),* con homología con *PSEN1,* fue mapeado en el cromosoma 1q y se ha demostrado que tienen mutaciones en un número limitado de familias con EA. *PSEN1* y

PSEN2 son proteínas integrales de membrana que contienen múltiples dominios transmembrana que se localizan en el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi. Todas las demencias presenil después de herencia autosómica dominante demuestran alta penetrancia.

Los genes de susceptibilidad

Los polimorfismos en la apolipoproteína E (*APOE)* gen son los más importantes factores de riesgo genético identificado para la aparición tardía de la EA. El locus se identificó inicialmente a principios de 1990 a través de los estudios de ligamiento. los *APOE* gen tiene tres principales isoformas de la proteína, ε 2, ε 3, y ε 4. Numerosos estudios en varias poblaciones y grupos étnicos han demostrado un aumento de la frecuencia de la

ε 4 alelo en personas con tanto esporádica y EA familiar de inicio tardío. además, el ε 2 alelo se asocia con una disminución del riesgo de la enfermedad. El hallazgo de la apolipoproteína E en las placas seniles y ovillos neurofibrilares, junto con su papel en lípidos

transporte, posiblemente en relación con la lesión del nervio y la regeneración se ve en la AD, proporciona evidencia adicional para un posible papel en la aceleración del proceso neurodegenerativo en AD.

Aunque el *APOE* ε 4 alelo, que se encuentra en hasta el 40% de los casos, es un factor de riesgo claramente importante, la asociación más fuerte es con la edad de inicio en lugar de riesgo absoluto de desarrollar AD. los *APOE* ε Por lo tanto, 4 alelo no es ni necesaria ni suficiente para el desarrollo de la EA, haciendo hincapié en la importancia de otros factores etiológicos genéticos y ambientales.

GWAS para AD ha encontrado más de 20 loci asociados con riesgo de enfermedad, pero ninguno tiene un efecto comparable al *APOE,* las razones de posibilidades que van de 1,1 a 2,0. De hecho, incluso en combinación el riesgo atribuible de todas las variantes comunes es menor que el de la APOE. Los loci embargo no arrojan luz sobre la patogénesis de la AD y no parecen ser tres vías predominantes implicadas: colesterol y metabolismo de los lípidos; sistema inmune y la respuesta inflamatoria; y el ciclismo endosomal vesículas. será necesario seguir trabajando para descubrir los mecanismos que subyacen a estas asociaciones, y es probable que muchos más loci con efectos más modestos aún no se han descubierto.

OTRAS LECTURAS

Albert, FW, Kruglyak, L., 2015. El papel de la variación de regulación en los rasgos complejos y enfermedades. Nat. Rev. Genet. 16, 197-212.

Este artículo pone de relieve los retos y enfoques que se pueden utilizar para tomar una región de asociación identificado por GWAS a través de la comprensión de cómo ese locus causa la enfermedad o variación en un rasgo.

Falconer, DS, 1965. La herencia de responsabilidad a ciertas enfermedades estimados a partir de la incidencia entre los familiares. Ana. Tararear. Gineta. 29, 51-76.

La exposición original del modelo de responsabilidad / umbral y cómo las correlaciones entre los familiares se pueden utilizar para calcular la heredabilidad.

Fraser, FC, 1980. Evolución de un modelo de umbral multifactorial agradable al paladar. A.m. J. Hum. Gineta. 32, 796-813.

Una cuenta divertida y 'fácil lectura' de modelos propuestos para explicar la herencia multifactorial.

. McCarthy, MI, Abecasis, GR, Cardon, LR, et al, 2008. Los estudios de asociación genómica de rasgos complejos: el consenso, la incertidumbre y desafíos. Nat. Rev. Genet. 9, 356-369.

artículo de revisión detallada sobre los estudios de asociación de genoma completo, lo que da una visión global de los métodos y pone de relieve los diversos retos que todavía deben ser abordados en la búsqueda de genes de enfermedades complejas.

Visscher, PM, Brown, MA, McCarthy, MI, Yang, J., 2012. Cinco años del descubrimiento GWAS. A.m. J. Hum. Gineta. 90, 7-24.

Resume los progresos realizados en como resultado de los primeros cinco años de GWAS. Se concentra en enfermedades autoinmunes y enfermedades metabólicas, pero da una excelente visión general del campo.

Witte, JS, Visscher, PM, Wray, NR, 2014. La contribución de las variantes genéticas de la enfermedad depende de la regla. Nat. Rev. Genet. 15, 765-776.

Evalúa los diferentes métodos que pueden utilizarse para determinar la contribución genética o heredabilidad de un rasgo o enfermedad.

ELEMENTOS

1 El concepto de herencia multifactorial ha sido propuesto para dar cuenta de las malformaciones congénitas comunes y trastornos adquiridos que muestran agregación familiar nonMendelian. Se cree que estos trastornos que el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales.

2 características humanas tales como la altura y la inteligencia, que muestran una distribución continua distribuida normalmente en la población general, probablemente son causados por los efectos aditivos de muchos genes (es decir, la herencia poligénica).

3 De acuerdo con el modelo de responsabilidad / umbral para multifactorial herencia, la susceptibilidad genética y ambiental de la población, que se conoce como la responsabilidad, se distribuye normalmente. Las personas se ven afectadas si su pasivo excede un umbral superpuesta a la curva de la responsabilidad.

4 riesgos de recurrencia a los familiares para los trastornos multifactoriales son influenciada por la gravedad de la enfermedad, el grado de relación con el caso índice, el número de parientes cercanos afectados y, si hay una mayor incidencia en un sexo particular, el sexo del caso índice.

5 La heredabilidad es una medida de la proporción del total varianza de un carácter o enfermedad que se debe a la variación genética. La heredabilidad se calcula mejor en los estudios de gemelos y de la familia.

6 Miles de loci de susceptibilidad genética para múltiples enfermedades comunes han sido identificados. Grandes avances se ha activado en los últimos años por los estudios de asociación del genoma revelan nuevas vías biológicas implicadas en la patogénesis de la enfermedad y que conducen a futuros avances terapéuticos.

Capítulo 11

La detección de Genética Enfermedad

enfermedad genética puede afectar a individuos y sus familias de manera espectacular, sin embargo, cada persona y cada pareja tener hijos es en algún riesgo de ver un trastorno con un componente genético aparecer de repente. Nuestros conceptos y enfoques para la detección reflejan las diferentes cargas que imponen estas dos realidades. En primer lugar, existe el cribado de individuos y parejas que se sabe están en riesgo significativo o alto a causa de un familiar positiva la historia, a veces referido como dirigido o la selección de familias. Esto incluye portador, o heterocigoto, cribado, tanto como prueba presintomático. En segundo lugar, existe la proyección ofrecida a la población en general, que están en bajo riesgo a veces conocido como la genética de la comunidad -y en gran medida dentro del ámbito de la salud pública. cribado de la población implica el ofrecimiento de las pruebas genéticas de manera equitativa a todas las personas relevantes en una población definida. Los objetivos son la prevención de la morbilidad y el sufrimiento resultante de una enfermedad genética, y para mejorar la autonomía individual a través de una mejor información sobre los riesgos genéticos y opciones reproductivas.

La detección aquellos con alto riesgo

Aquí nos centramos en la gama muy amplia de la enfermedad genética general en contraposición a la selección en el campo de la genética del cáncer, que se aborda en capítulo 14 . El cribado prenatal también se trata con más detalle en capítulo 20 . Si fuera fácil de reconocer portadores de autosómica y los trastornos recesivos ligados al cromosoma X, y las personas que son heterocigóticos para los trastornos autosómicos dominantes que muestran una penetrancia reducida o una edad tardía de inicio, muchas dudas y la incertidumbre se eliminarían al proporcionar información en el asesoramiento genético. Cada vez más, el análisis de mutaciones en los genes que causan estos trastornos es, en efecto haciendo la tarea más fácil. Cuando esto no es posible, ya sea porque no prueba genética está disponible o la patología molecular es difícil de alcanzar en un gen conocido asociado con el trastorno en cuestión, una serie de estrategias están disponibles para detectar portadores para autosómica y trastornos recesivos ligados al cromosoma X, y para el diagnóstico presintomático de heterocigotos para los trastornos autosómicos dominantes.

Prueba de Portador de autosómica recesiva y Trastornos X-Linked

En una serie de trastornos recesivos autosómicos, tales como algunos de los errores innatos del metabolismo (por ejemplo, enfermedad de Tay-Sachs; pag. 264) Y las hemoglobinopatías (por ejemplo, enfermedad de células falciformes; pag. 158), Los portadores pueden ser reconocidos con un alto grado de certeza usando técnicas bioquímicas o hematológicas, y el análisis de ADN a menudo no es necesario. En otros trastornos de un solo gen, es posible detectar o confirmar el estado de portador por medios bioquímicos en sólo una proporción de portadores; por ejemplo, estudio de coagulación resultados ligeramente anormales en una mujer en riesgo de ser portador para la hemofilia (pag. 300). Una proporción significativa de portadores obligados de la hemofilia tendrá normales coagulación, sin embargo, por lo que un resultado normal no excluye una mujer en riesgo de ser portadora.

Hay varias maneras posibles en las que pueden ser reconocidos portadores de enfermedades genéticas.

Manifestaciones clínicas en portadores

De vez en cuando, los portadores de determinados trastornos pueden tener manifestaciones clínicas leves de la enfermedad (Tabla 11.1), Particularmente con algunos de los trastornos ligados al cromosoma X. Estas manifestaciones son generalmente tan leve que son aparentes sólo en el examen clínico cuidado; por ejemplo, el patrón de mosaico de la pigmentación de la retina se ve en la manifestación de mujeres portadoras de albinismo ocular ligado al cromosoma X (Figura 11.1), O los característicos opacidades del cristalino observados en la enfermedad de Fabry. Tales manifestaciones, aunque mínima, son a menudo muy fiable, aunque son la excepción y no la regla, y en la mayoría de los trastornos autosómicos y ligados al cromosoma X recesivos hay o no hay manifestaciones en los portadores, o se solapan con la variación visto en lo general población.

Tabla 11.1 Las anormalidades clínicas y bioquímicas en los portadores de trastornos de X-Linked *

Trastorno	Anormalidad
Clínico	
El albinismo ocular	patrón de mosaico pigmentario de la retina
Retinitis pigmentosa	pigmentación de la retina mosaico, hallazgos anormales electrorretinográficos
displasia ectodérmica anhidrótico	recuentos de sudor de poro reducidos, anomalías dentales
síndrome de Lowe	la opacidad del cristalino
síndrome de Alport	hematuria
Bioquímico	
la hemofilia A	actividad del factor VIII reducida: relación de antígeno
La hemofilia B	Los niveles reducidos de factor IX
La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	actividad de eritrocitos G6PD reducida
fibroblastos síndrome de Lesch-Nyhan	actividad fosforribosil transferasa de hipoxantina-guanina reducida en la piel
El síndrome de Hunter	la actividad sulfatasa sulfoiduronate reducida en fibroblastos de piel
raquitismo resistente a la vitamina D	Nivel de fosfato sérico reducido
Distrofia muscular de Duchenne	nivel de creatina quinasa sérica Criado
La distrofia muscular de Becker	nivel de creatina quinasa sérica Criado
La enfermedad de Fabry	La córnea y la catarata

* En muchos casos, estos métodos han sido sustituidos por las pruebas genéticas directas.

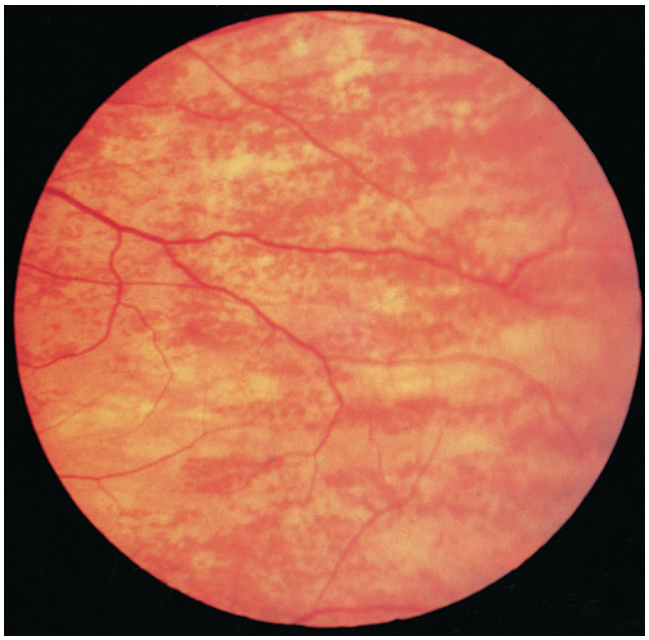


FIGURA 11.1 El fondo de un portador de albinismo ocular ligado al cromosoma X que muestra un patrón de mosaico de la pigmentación de la retina. (*Cortesía Sr. SJ Carlos, el Hospital Real de ojos, Manchester, Reino Unido).*

Un ejemplo sería las mujeres portadoras de hemofilia, que tienen una tendencia a moretones con facilidad; esto no es un signo fiable del estado de portador, ya que es relativamente frecuente en la población general por otras razones. En la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, una proporción de mujeres portadoras características neurológicas manifiestas, a veces relativamente tarde en la vida, cuando los signos podría fácilmente ser confundido con los problemas de envejecimiento.

Las anormalidades bioquímicas en los portadores

Históricamente, la demostración de anormalidades bioquímicas detectables en los portadores de ciertas enfermedades ha sido importante. En algunos casos la anomalía bioquímica es un producto directo del gen y el estado de portador puede ser probado para con confianza. Por ejemplo, en los portadores de la enfermedad de Tay-Sachs el alcance de la actividad enzimática (**hexosaminidasa)** es intermedio entre los niveles encontrados en personas normales y afectados. la prueba de portador de la enfermedad de Tay-Sachs en muchas comunidades judías ortodoxas, que están en riesgo significativamente mayor de la enfermedad, está muy desarrollada. Debido a las objeciones basadas en la fe a la interrupción del embarazo, la prueba de portador puede ser crucial en la selección de socios de la vida. Un par de compromiso teniendo en cuenta en primer lugar ver a su rabino. Además de recibir consejo espiritual, van a someterse a la prueba de portador de la enfermedad de Tay-Sachs. Si ambos resultan ser portadores, el compromiso propuesto será cancelada, dejándolos libres para buscar un nuevo socio. Si sólo uno resulta ser un portador el compromiso puede proceder, aunque el rabino no revela cuál es el portador.

En muchos trastornos monogénicos, la anomalía bioquímica usada en el diagnóstico de la enfermedad en el individuo afectado no es un resultado directo de la acción del producto génico, pero la consecuencia de un proceso secundario o aguas abajo. Tales anomalías son más lejos de la acción primaria del gen y, en consecuencia, generalmente son mucho menos propensos a ser útiles en la identificación de portadores. Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne (DMD) hay un aumento de la permeabilidad de la membrana muscular, dando como resultado el escape de enzimas musculares en la sangre. A la creatina quinasa en suero groseramente elevada (CK) de nivel a menudo confirma el diagnóstico de DMD en un niño que presente características del trastorno (pag. 281). Obligar a las mujeres portadoras de DMD tener, en, los niveles promedio de CK en suero que se aumentó en comparación con los de la población femenina general (Figura 11.2) Pero hay un solapamiento sustancial de los valores de CK entre mujeres portadoras normales y obligados. Sin embargo, donde el ADN no está disponible desde un varón afectado para el análisis de mutación del gen de la distrofina, esta información se puede utilizar en conjunción con la información de riesgo pedigree (pag. 98), Y los resultados de los marcadores de ADN con enlaces (pag. 99), Para ayudar a calcular la probabilidad de que una mujer sea portadora de este trastorno. Cuando se utilizan marcadores ligados, ya sea para DMD u otra enfermedad, es esencial que las muestras de ADN están disponibles a partir de miembros de la familia clave, tanto afectados y no afectados, y la posibilidad de recombinación entre el marcador (s) y el locus se tiene en cuenta. Además, los marcadores utilizados deben ser lo suficientemente polimórficos para ser informativo en la familia siendo investigado, y locus, o genética, la heterogeneidad (donde el fenotipo de la enfermedad puede estar asociada con mutaciones en más de un gen) no debería ser un problema.

La otra razón para la dificultad con la prueba de portador en los trastornos recesivos ligados al X es la inactivación aleatoria del cromosoma X en las hembras (pag. 122), Que a menudo hace que los métodos bioquímicos poco fiable. Una excepción a esto implica el análisis de individuo *clones* para buscar evidencia de dos poblaciones de células, como con linfocitos de sangre periférica en mujeres portadoras de algunos de los síndromes de inmunodeficiencia ligada al X (pag. 174), Normalmente se conoce como "estudios X-inactivación.

El diagnóstico presintomático de trastornos autosómicos dominantes

Muchos autosómica trastornos monogénicos dominantes o bien tienen una edad tardía de inicio (pag. 96) O exhibir penetrancia reducida (pag. 95). Los resultados del examen clínico, especialista

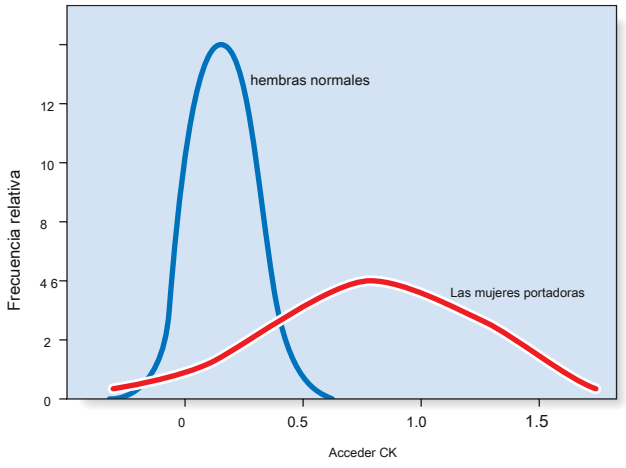


FIGURA 11.2 La creatina quinasa (CK) en mujeres portadoras obligados de la distrofia muscular de Duchenne y mujeres de la población general. (*Adaptado de Tippett PA, Dennis NR, Machin D, et al 1982 actividad de la creatina quinasa en la detección de portadores de distrofia muscular de Duchenne: comparación de dos métodos. Clin Chim Acta 121:. 345-359)*

investigaciones, estudios bioquímicos y estudios de ADN de la familia pueden permitir que el estado genético de la persona en situación de riesgo que se determinará antes de la aparición de los síntomas o signos. Esto se conoce como **presintomático,** o **predictivo, las pruebas.**

Exámen clinico

En algunos trastornos de herencia dominante, medios clínicos simples se pueden utilizar para el diagnóstico presintomático, teniendo en cuenta los posibles efectos pleiotrópicos de un gen (pag. 66). Por ejemplo, los individuos con neurofibromatosis de tipo I (NF1) pueden tener una variedad de características clínicas (pag. 279). No es inusual para examinar una relación aparentemente igual de alguien con NF1, que ha tenido problemas médicos, sólo para descubrir que tienen un número suficiente de puntos o cutánea café con leche **neurofibromas** para confirmar que se ven afectados. Sin embargo, NF1 es un ejemplo relativamente raro de un trastorno hereditario dominante que es virtualmente 100% penetrante por la edad de 5 o 6 años, con características exteriores visibles. Con muchos otros trastornos, el examen clínico es menos útil.

En la esclerosis tuberosa (TSC) un número de sistemas del cuerpo pueden estar involucrados y las manifestaciones externas, tales como la erupción facial de angioqueratoma (Capítulo 6 ; ver Figura 6.5 *UNA* , pag. 68) No pueda estar presente. Del mismo modo, convulsiones y dificultades de aprendizaje no son inevitables. En la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, lo cual es extremadamente variable y puede tener un retraso de la edad de inicio, puede haber ninguna sospecha de la condición de un examen de rutina, y la hipertensión puede ser limítrofe sin levantar sospechas de un problema subyacente. Llegar a un diagnóstico en el síndrome de Marfan (pag. 291) Puede ser difícil debido a las características variables y la superposición con otros trastornos de hipermovilidad articular, a pesar de que se han establecido criterios diagnósticos muy detallados. Sin embargo, otras condiciones cardíacas heredados, tales como las cardiomiopatías o arritmias familiares (por ejemplo, QT largo y de Brugada síndromes) presentan desafíos muy significativos (capítulo 19). Estas condiciones son clínicamente variable, con penetrancia reducida, son genéticamente muy heterogéneo, y en una proporción de casos son debidos a la herencia digénico (Capítulo 6 , pag. 75)

Investigación especialista

En condiciones en las que la evaluación clínica deja duda diagnóstica o ambigüedad, investigaciones especiales de los sistemas corporales pertinentes pueden servir para aclarar el estado y el diagnóstico presintomático. En el CET, los estudios de imágenes del cerebro por tomografía computarizada para buscar la calcificación intracraneal (Figura 11.3) Son más o menos rutina, así como ecografía renal para identificar los quistes conocidos como angiomiolipoma (ta) (Figura 11.4). El uso de estas pruebas relativamente no invasivas en familiares de personas con CET a menudo puede detectar pruebas de la condición en personas asintomáticas.

Del mismo modo, la evaluación de síndrome de Marfan incluye el examen oftalmológico para la evidencia de ectopia del cristalino, la ecocardiografía para medir el diámetro de la raíz aórtica y la resonancia magnética a veces de la columna lumbar para buscar evidencia de ectasia dural, todos los cuales son criterios importantes.

La ausencia de estos hallazgos en el examen clínico o de investigación especialista no siempre excluye el diagnóstico, sin embargo, aunque la probabilidad de que la persona que ha heredado el gen defectuoso se reduce. Donde se toman los resultados positivos, es importante saber cómo específico o patognomónicos que son, que junto con la información del riesgo pedigrí puede ayudar a calcular la probabilidad residual de haber heredado el gen defectuoso.

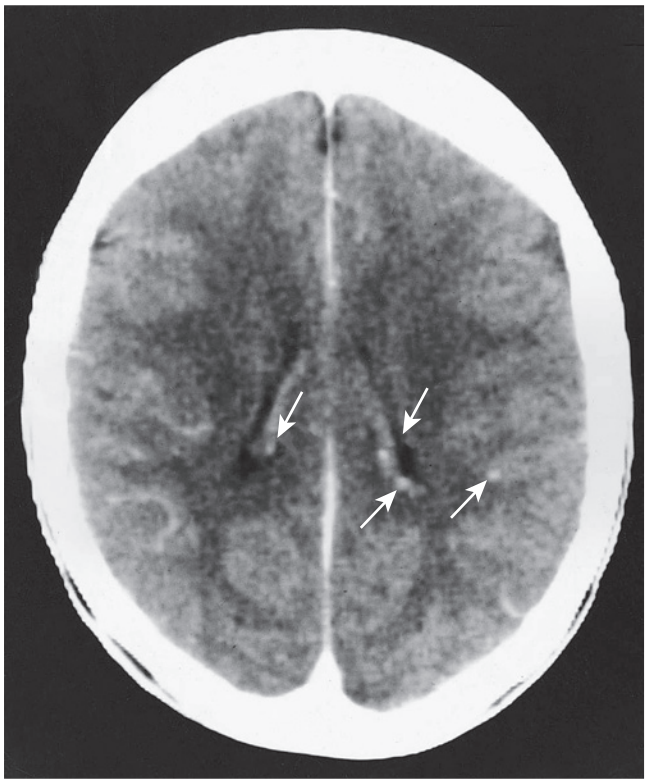


FIGURA 11.3 calcificación intracraneal (flechas) en una persona ATIC asymptom- con la esclerosis tuberosa.

Las pruebas bioquímicas

Para un número de trastornos autosómicos dominantes, pruebas bioquímicas pueden determinar si o no una persona en riesgo ha heredado un gen. Los ejemplos incluyen el uso de los niveles de colesterol en suero en aquellos en riesgo de hipercolesterolemia familiar (pag. 262), Aunque cada vez más se está introduciendo pruebas genéticas y

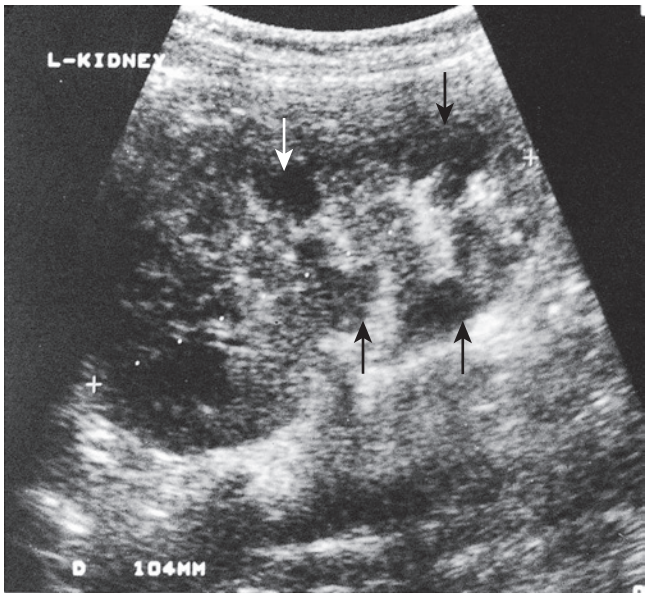


FIGURA 11.4 ecografía renal de una persona asintomática con esclerosis tuberosa mostrando ecogenicidad anormal debido a la presunta angiomiolipoma (*flechas).*

ensayo de las porfirinas en orina apropiadas o la deficiencia de la enzima específica en los diversos porfirias dominantes (pag. 266).

Las pruebas de mutación directa

Cada vez más, como nuestro conocimiento del genoma humano ha crecido, el análisis directo mutación del ADN es la prueba de elección para clarificar el estado genético de los individuos en riesgo de enfermedades hereditarias. En la gran mayoría de las situaciones clínicas, es deseable y necesario para identificar una mutación patogénica en un individuo afectado dentro de una familia. Cuando esto se logra con las pruebas presintomático la confianza que se puede ofrecer a los miembros de la familia en situación de riesgo, teniendo en cuenta los problemas y ageappropriateness consentimiento / autonomía en relación a los niños y menores de edad. Un error común que enfrentan en el resultado de la prueba, sin embargo, es la patogenicidad de muchos hallazgos de ADN tales como variantes de cambio de sentido y los cambios intrónicas, especialmente en los que son nuevos y no enumerados anteriormente en bases de datos de ADN. cuadro 11.1 enumera algunas de las condiciones más comunes en las que el análisis de mutaciones de ADN se utilizan regularmente para ofrecer el diagnóstico presintomático, pero hay por supuesto muchos más.

Consideraciones éticas en la detección de portadora y las pruebas de predicción

Médicamente, a menudo hay ventajas en ser capaz de determinar el estado de portador de una persona en riesgo de una enfermedad autosómica recesiva o trastorno ligado al cromosoma X, relacionados principalmente con un par de ser capaz de hacer una elección informada cuando tener hijos. Para algunos individuos y parejas, sin embargo, el conocimiento de que existe un riesgo significativo de tener un hijo afectado puede presentar opciones y elecciones que prefieren no tener. El riesgo que conlleva, y la conciencia de que el diagnóstico prenatal está disponible, puede crear un sentimiento de culpa lo que la decisión está tomada, ya sea para tener un hijo sabiendo que podría verse afectado, o tener pruebas prenatales y la posible interrupción del embarazo. La última opción es especialmente difícil cuando el pronóstico de la enfermedad en cuestión no se puede afirmar con certeza debido a la variabilidad o penetrancia reducida, o si existe la esperanza de que el tratamiento puede ser desarrollado en el tiempo para ayudar al niño. Debido a estas dificultades y dilemas potenciales es una práctica normal sugieren que la información se transmite *dentro* familias, en lugar de por los profesionales. En general, este enfoque funciona bien, pero los dilemas profesionales puede surgir si los familiares se niegan a comunicarse entre sí cuando la enfermedad en cuestión conlleva una morbilidad significativa y el riesgo puede ser alto, sobre todo con las condiciones ligadas al cromosoma X.

En aquellos en riesgo de trastornos autosómicos dominantes de aparición tardía, muchos de los cuales tienen características neurológicas, no puede en algunos casos ser una clara ventaja en el diagnóstico presintomático. Por ejemplo, en aquellos en riesgo de la poliposis adenomatosa familiar (pag. 189), La colonoscopia en busca de la presencia de pólipos en el colon puede ser ofrecido como un procedimiento de detección regulares a los que se ha demostrado que estar en alto riesgo de desarrollar cáncer de colon mediante estudios moleculares. Por el contrario, las personas que no han heredado una mutación en el *APC* gen no necesitan ser examinados.

Por el contrario, para las personas en situación de riesgo para la enfermedad de Huntington (EH), en el que todavía no existe ningún tratamiento eficaz para retrasar la aparición o progresión de la enfermedad, el beneficio de las pruebas de predicción no es inmediatamente evidente. Lo mismo es cierto para las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de la neurona motora, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), y las ataxias espinocerebelares. Aunque la elección es a menudo considerado como de suma importancia en el asesoramiento genético para aquellos en riesgo de trastornos hereditarios, es importante recordar que aquellos que están considerando las pruebas presintomático o predictivo debe proceder sólo si pueden dar su consentimiento verdaderamente informado y están libres de la coacción de cualquier influencia exterior. Es posible que las compañías de los empleadores, seguros de vida, pag. 327). De hecho, hay ejemplos en los que las personas en riesgo de HD han recibido tratamiento perjudicial en relación con el empleo, y más alta que las primas de seguros promedio se puede esperar sobre la base de la historia de la familia sola. Un problema importante planteado por las pruebas de predicción para los trastornos de aparición tardía es que puede, en teoría, ser utilizado para los niños y menores de edad. Este problema puede ser muy polémico, con los padres a veces argumentando que es su derecho a conocer el estado de su hijo (a). Sin embargo, esto entra en conflicto con el alto ideal de la defensa del principio de la autonomía individual siempre que sea posible. prueba presintomático de los niños, por lo tanto se desaconseja por lo general a menos que una intervención médica precoz o cribado es beneficioso para el trastorno, lo cual es cierto para una serie de condiciones de cáncer familiar. capítulo 22 (pag. 326).

cuadro 11.1 Los trastornos autosómicos Que Muestran

Retraso en una edad de inicio, o exhibir penetrancia reducida, por lo cual el análisis mutacional (o de vez en cuando Vinculado marcadores) se puede utilizar para ofrecer la prueba presintomática

Cáncer de mama
Poliposis adenomatosa familiar
motor hereditaria y tipo neuropatía sensorial I enfermedad de
Huntington no asociado a poliposis cáncer de colon hereditario

arritmias cardíacas hereditarias
síndrome de Marfan distrofia miotónica
tipo Neurofibromatosis I
neurofibromatosis tipo II Esclerosis
tuberosa enfermedad de Von
Hippel-Lindau

cribado de la población

Una definición de cribado de la población es: 'La aplicación sistemática de una prueba o investigación, para identificar individuos en riesgo suficiente de un trastorno específico para justificar una mayor investigación o tratamiento, entre personas que no han buscado atención médica a causa de síntomas de ese trastorno' . El cribado neonatal de la fenilcetonuria es el paradigma de un buen programa de detección y ha estado disponible desde 1969 en el Reino Unido, con la detección de hipotiroidismo congénito de 1981. En el Reino Unido, desde 1996, cribado de la población ha sido supervisada por el Comité Nacional de Detección Reino Unido (NSC), que asesora al gobierno. La corriente, administrado a nivel nacional, los programas de cribado se enumeran en cuadro 11.2 . La implementación de un programa de cribado es un ejercicio logístico que requiere enormes recursos financieros y conocimientos estadísticos, y tecnología,

cuadro 11.2 A nivel nacional actual Managed
Los programas de cribado en el Reino Unido (con causas genéticas o potencialmente genéticos)

Prenatal

El síndrome de Down
falciformes Talasemia
enfermedad de células
Las anormalidades estructurales (escaneo anomalía fetal en 18-20 semanas de gestación)

mancha de sangre del recién nacido

La fenilcetonuria (PKU)
El hipotiroidismo congénito enfermedad de células
(CHT) Sickle fibrosis (SCD) quística (CF)

cadena media acil-CoA deshidrogenasa (MCADD) enfermedad de Maple orina de jarabe (MSUD) acidemia isovalérica (IVA) aciduria glutárica tipo 1 (GA1) Homocistinuria (HCU)

Recién nacido y examen físico infantil

audición en recién nacidos

Adulto

cáncer de mama (mujeres> 50Y) cáncer de intestino (> 60Y,
sangre oculta en heces) que amenazan la vista retinopatía
diabética aneurisma aórtico abdominal (hombres> 65y)

así como la creación de mecanismos prácticos para presentar el programa y el seguimiento de los resultados y la garantía de calidad.

Criterios para un programa de cribado

Estos pueden ser considerados bajo los epígrafes de la enfermedad, la prueba, y los aspectos prácticos del programa (cuadro 11.3). Estos criterios se aplican por igual a la detección prenatal, que se aborda en capítulo 20 .

La enfermedad

Para justificar el esfuerzo y los recursos asignados aplicado a la detección, la enfermedad debe ser lo suficientemente comunes y tienen efectos potencialmente graves que son susceptibles de prevención o mejora. Esto puede implicar un tratamiento precoz, como en la fenilcetonuria diagnosticados en el período neonatal (pag. 255), O la oferta de interrupción del embarazo por trastornos que no pueden ser

cuadro 11.3 Criterios para un programa de cribado

Enfermedad

Alta incidencia en la población objetivo efectos
graves sobre la salud tratables o prevenibles

Prueba

No invasivo y fácilmente llevado a cabo
Precisa y fiable (alta sensibilidad y especificidad) Barato

Programa

La amplia disponibilidad y equitativa
participación voluntaria
Aceptable para la población objetivo Toda la información y el asesoramiento proporcionado

Tabla 11.2 Sensibilidad y especificidad

	Estado de la enfermedad	
	Afectado	**Inafectado**
Resultado de la prueba de cribado		
Positivo	un (verdadero positivo)	b (falso positivo)
Negativo	c (falso negativo)	d (verdadero negativo)

Sensibilidad: a / (a + c) - proporción de verdaderos positivos Especificidad: d / (d + b) - proporción de verdaderos negativos

tratada con eficacia y están asociados con la morbilidad y / o mortalidad graves.

La prueba

La prueba debe ser precisa y fiable con un alto **sensibilidad y especificidad.** La sensibilidad se refiere a la proporción de casos que se detectan. Una medida de la sensibilidad se puede hacer mediante la determinación de la proporción de resultados falsos negativos (es decir, cuántos casos se pierden). Por lo tanto, si una prueba detecta solamente 70 de 100 casos, que muestra una sensibilidad del 70%. La especificidad se refiere a la medida en que los detecta prueba *sólo afectó* los individuos. Si las personas no afectadas tienen resultados positivos, estos se denominan como falsos positivos. Por lo tanto, si 10 de 100 individuos no afectados tienen un resultado falso positivo en la prueba, la prueba muestra una **especificidad** de 90%. Tabla 11.2

explica más a fondo. De gran interés es también la **valor predictivo positivo** de una prueba de detección, que es la proporción de pruebas positivas que son verdaderos positivos; esto se ilustra en Tabla 11.3 .

El programa

El programa debe ofrecer de una manera justa y equitativa, y debe estar ampliamente disponible. También debe ser moralmente aceptable para una proporción sustancial de la población a la que se ofrece. La participación debe ser totalmente voluntaria en el caso de los programas prenatales, pero los principios éticos son más complejos en el cribado neonatal de condiciones en las que el tratamiento temprano es esencial y eficaz en la prevención de la morbilidad. En estas situaciones, los principios de **beneficencia (hacer el bien) y maleficencia (** no hacer daño) son relevantes. Fácil de entender la información y el asesoramiento bien informado debe estar disponible con facilidad.

A menudo se afirma que el costo de un programa de cribado debe ser razonable y asequible. Esto no significa que los ahorros potenciales adquirida a través de una reducción en el número de casos afectados que requieren tratamiento debe superar o incluso equilibrar el costo de los exámenes. La incidencia de varias condiciones tamizados en el Reino Unido, con base en los datos en 2005-2011, se muestra en Tabla 11.4 . Las consideraciones financieras no pueden ser nunca

Tabla 11.3 En este escenario hipotético de una prueba de detección de la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) se ha implementado, con los resultados Siguiendo

Presente CAH		CAH Ausente	
Positivo	**Negativo**	**Positivo**	**Negativo**
96	4	4980	510100

Valor predictivo positivo: 96 / (96 + 4.980) ≅ 2% Sensibilidad: 96 / (96 + 4) = 96% Especificidad: 510100 / (510 100 + 4980) ≅ 99%

Tabla 11.4 Incidencia de condiciones en el Reino Unido detectada por recién nacido mancha de sangre Screening (NBS), basado en 6 millones de nacimientos 2005-2011

La fenilcetonuria (PKU)	1: 10.000
El hipotiroidismo congénito (CHT)	1: 3000
cadena media acil CoA deshidrogenasa (MCADD)	1: 10.000
La fibrosis quística (CF)	1: 2500
enfermedad de células falciformes (SCD)	1: 2400

ignorados pero los análisis de coste-beneficio también deben tener en cuenta factores no tangibles, tales como los costos emocionales de sufrimiento humano transmitidas tanto por los individuos afectados y aquellos que se preocupan por ellos.

Prenatal y postnatal Screening

En el Reino Unido el NSC ha supervisado el establecimiento de un programa integral de detección durante el embarazo y el período neonatal (ver Figura 11.5), Y en un grado mayor o menor de programas similares están en su lugar en el mundo donde existen sistemas públicos de salud en otros lugares. Este comprende la detección anomalía fetal, neonatal mancha de sangre Screening (NBS), el recién nacido y la exploración física infantil y audición del recién nacido. Además, la célula de la hoz y el NHS programa de cribado de la talasemia está disponible tanto en la etapa prenatal, dirigido a la identificación de las madres y los padres que son portadores de células falciformes, la talasemia y otras hemoglobinopatías, y como parte de la NBS para células falciformes y β- talasemia mayor. Este programa está respaldado por un recurso educativo llamado Educación Profesional para la evaluación genética y evaluación (PEGASO), dirigido a la formación en genética básica utilizando hemoglobinopatías hereditarias recesivas como el modelo. Screening está en constante evolución y, por ejemplo, la detección temprana de las enfermedades del corazón 'crítico' congénita por oximetría de pulso es probable que se introduzcan en el futuro cercano.

Detección de anomalías fetales

Los aspectos de diagnóstico prenatal y las pruebas están cubiertas con más detalle en capítulo 20 . cribado anomalía fetal se compone esencialmente de la *prueba combinada,* realizado de manera óptima entre 11+$_2$ a 14+$_1$ semanas de embarazo, dirigida principalmente a la detección del síndrome de Down pero también trisomías 13 y 18, y tiene cuatro componentes: la edad materna, la medición de la translucencia nucal, beta libre de la gonadotropina coriónica humana, y el embarazo proteína A plasmática asociada A. Posteriormente, el programa consiste de la ecografía del feto en algún momento entre 18+$_0$ y 20+$_6$ semanas de gestación.

Evaluación del recién nacido

Exámen clinico

Un examen clínico una adecuada y eficaz del recién nacido dentro de 2-3 días después del nacimiento es un episodio de selección fundamental y debe ser realizado por un médico o un asistente sanitario capacitado que esté familiarizado con el rango normal. Perder la displasia congénita de cadera en esta etapa y no embarcarse en el tratamiento, por ejemplo, puede tener consecuencias incapacitantes de por vida. Los exámenes de seguimiento se realizan generalmente por los visitantes de salud, que se refieren a un pediatra si tienen preocupaciones acerca del progreso en el desarrollo o la audición, la visión y la vocalización / discurso.

Recién nacido mancha de sangre Screening

Esta metodología está en deuda con Robert Guthrie, un microbiólogo estadounidense, cuya sobrina fue diagnosticado con PKU en 1958. El uso de un ensayo de inhibición bacteriana desarrolló un método que podría detectar altos niveles de fenilalanina en la sangre poco después del nacimiento de un bebé, que fue pionero de 1961. Para ello se introdujo el papel de filtro en el que las manchas de sangre podrían ser fácilmente

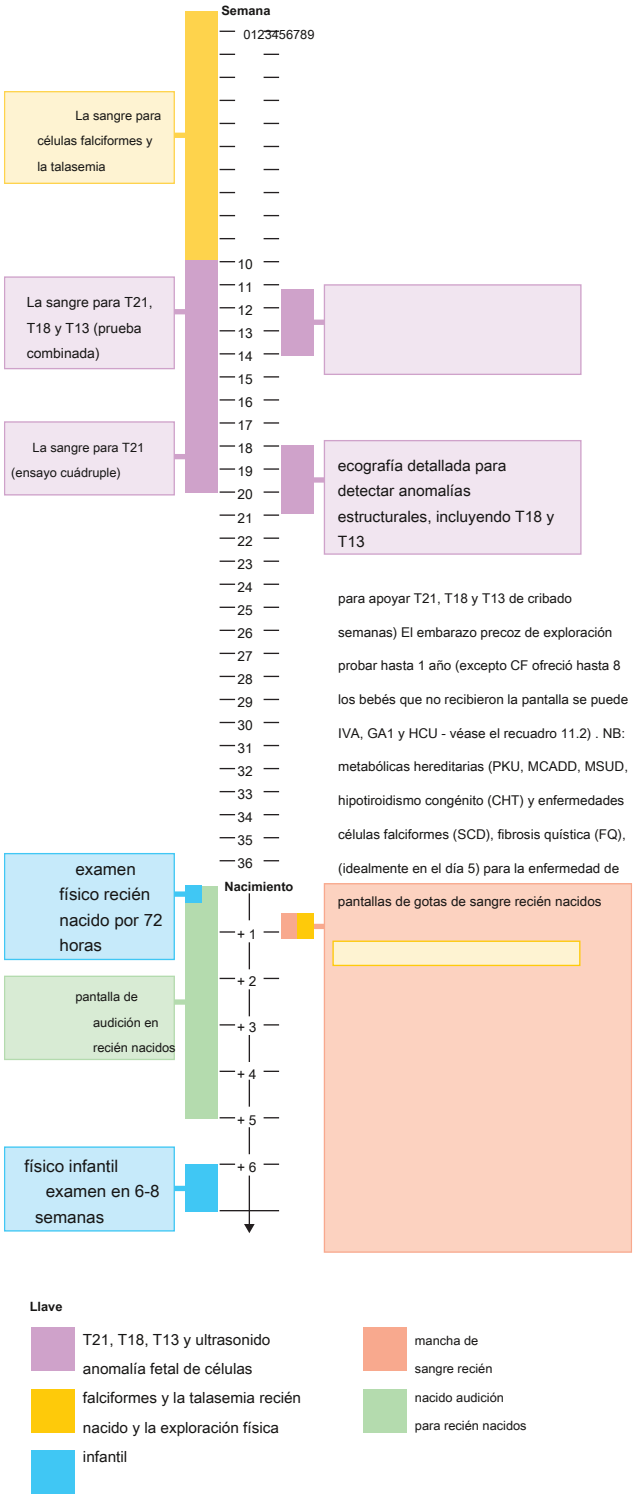


FIGURA 11.5 Prenatal y posnatal línea de tiempo de detección, indicat- ing los eventos de rutina clave.

recogidos y transportados-que todavía se utiliza y se sobrepuso a las presiones comerciales para ver sus métodos introducidos a bajo costo. programas de NBS se han ampliado de manera significativa después de ser limitado a la fenilcetonuria, galactosemia, y el hipotiroidismo congénito durante muchos años, y los métodos analíticos variar, con la espectrometría de masas en tándem que se extiende en gran medida la gama (tablas 11.4 y 11.5).

En las condiciones del Reino Unido nueve ahora son analizados, el de más reciente introducción en 2014 (véase cuadro 11.2). Por todos estos trastornos diagnóstico precoz conduce o bien a un tratamiento que previene esencialmente el desarrollo de problemas de aprendizaje, u otras intervenciones que previenen o mejoran los problemas médicos. A nivel mundial, existe una variación significativa en los programas de NBS con los EE.UU. a la cabeza. Aquí la 'Ley de Evaluación del recién nacido Guarda Vidas' se convirtió en ley en 2007 con la intención de unificar y expandir el programa a nivel nacional. Esto es supervisado por los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades y al menos 29 condiciones son examinados en todos los estados, y más de 50 en algunos. La lista incluye la inmunodeficiencia combinada grave, así como una amplia gama de trastornos metabólicos. Alemania pantallas para 15 condiciones, y en todo el Oriente Medio y el Norte de África, donde las tasas de consanguinidad son altos, existe una amplia variación. En Arabia Saudita, por ejemplo, NBS cubre más de 10 trastornos pero esto no llega a toda la población. En los Países Bajos, el cribado neonatal es voluntaria con el consentimiento informado de los padres, aunque muy recomendable. En términos generales, la revisión es obligatoria o consentimiento está implícito.

Tabla 11.5 Algunas condiciones para que se proceda a Tamizaje Neonatal, y los métodos de prueba

Trastorno	Método de prueba
fenilcetonuria	prueba de Guthrie * o espectrometría de masas en tándem
Hipotiroidismo congénito	Hormona estimulante del tiroides (fluoroinmunoensayo)
deficiencia de biotinidasa	ensayo enzimático (medición fluororescence)
galactosemia	ensayo enzimático (medición fluororescence)
enfermedad del jarabe de arce	Espectrometría de masas en tándem
aciduria glutárica, tipo 1	Espectrometría de masas en tándem
acidemia isovalérico	Espectrometría de masas en tándem
cadena media acil-CoA deshidrogenasa por deficiencia (MCADD)	Espectrometría de masas en tándem
cadena muy larga de acil-CoA deshidrogenasa por deficiencia (VLCAD)	Espectrometría de masas en tándem
cadena larga deficiencia de 3-hydroxyacylCoA-deshidrogenasa (LCHAD)	Espectrometría de masas en tándem
hiperplasia suprarrenal congénita	17-hidroxiprogesterona ensayo (fluoroinmunoensayo)
Fibrosis quística	tripsina inmunorreactiva y análisis de ADN
la enfermedad de células falciformes	distrofia muscular de Duchenne creatina quinasa
	La electroforesis de hemoglobina

* La prueba de Guthrie se basa en la inversión de la inhibición del crecimiento bacteriano por un alto nivel de fenilalanina.

La importancia de la adhesión al principio de la detección de un trastorno que necesita ser tratado a tiempo es ilustrado por la experiencia sueca de detección neonatal de α1- La deficiencia de antitripsina. En esta condición complicaciones neonatales ocurren en hasta el 10%, pero para la mayoría de los casos se ve la morbilidad en la vida adulta, y el mensaje principal en el diagnóstico de la enfermedad es la evitación del consumo de tabaco. Entre 1972 y 1974, 200.000 recién nacidos fueron evaluados y los estudios de seguimiento mostraron que una considerable ansiedad se genera cuando la información fue transmitida a los padres, que perciben a sus hijos a estar en riesgo de un trastorno grave, potencialmente mortal. El caso de cribado neonatal para la distrofia muscular de Duchenne también se desvía desde el paradigma de selección, ya que, hasta el momento, ninguna intervención temprana es útil. Aquí, los padres (o madre) pueden recibir asesoramiento antes de tener

Más los niños y, en la familia más amplia, la identificación de mujeres portadoras (en edad reproductiva) pueden ser posibles. Sin embargo, la reacción de los padres no ha sido uniformemente favorable. La lógica de la detección de las siguientes condiciones está bien establecida.

fenilcetonuria

Esto fue introducido en el Reino Unido en 1969 después de haber sido mostrado (unos 10 años antes) de que una dieta baja en fenilalanina podría prevenir los graves problemas de aprendizaje que previamente había sido un sello distintivo de esta enfermedad (pag. 255). La mancha de sangre se obtiene por pinchazo en el talón en aproximadamente 6-7 días de edad y un resultado anormal de la prueba es seguida por análisis de repetición de los niveles de fenilalanina en una muestra de sangre venosa. Una dieta baja en fenilalanina no es particularmente agradable al paladar, pero los niños afectados puede ser persuadido a que se adhieran a ella hasta la vida adulta temprana cuando puede estar relajado. Sin embargo, debido a los altos niveles de fenilalanina son tóxicos para el cerebro en desarrollo, una mujer con fenilcetonuria que está contemplando el embarazo debe adherirse a una estricta dieta baja en fenilalanina antes y durante el embarazo (pag. 227).

galactosemia

La galactosemia clásica afecta a aproximadamente 1 de cada 50.000 recién nacidos y por lo general se presenta con vómitos, letargo, y el colapso metabólica severa dentro de los primeros 2 o 3 semanas de vida. La introducción temprana de la restricción dietética adecuada puede prevenir el desarrollo de complicaciones graves tales como cataratas, insuficiencia hepática, y problemas de aprendizaje. evaluación del recién nacido se basa en una modificación de los primeros métodos de Guthrie con confirmación posterior por ensayo enzimático específico, pero se interrumpió en el Reino Unido alrededor de 2000, sobre la recomendación del Consejo de Seguridad Nacional, la razón es que si está presente, se manifestará dentro de los primeros días de vida y debe ser clínicamente reconocible. Sin embargo, se incluye en los programas de detección prolongados de algunos países.

Hipotiroidismo congénito

El cribado se introdujo en los Estados Unidos en 1974, el Reino Unido en 1981, y se ha extendido. La prueba se basa generalmente en el ensayo de **hormona estimulante de la tiroides.** Este trastorno es particularmente adecuado para el cribado, ya que es relativamente común, con una incidencia de aproximadamente 1 en 4000, y el tratamiento con el reemplazo de toda la vida tiroxina es extremadamente eficaz en la prevención de los problemas de desarrollo graves asociados con la imagen clásica de 'cretinismo'. La causa más común de hipotiroidismo congénito es la ausencia de la glándula tiroides en lugar de un error innato del metabolismo (ver capítulo 18). ausencia congénita de la glándula tiroides por lo general no es causado

por factores genéticos, pero en raras ocasiones es parte de un síndrome más amplio.

Fibrosis quística

Recién nacido la detección de la fibrosis quística (CF, pag. 286) Es particularmente relevante para los países del norte de Europa con una frecuencia portadora de alta población y fue introducido en Inglaterra en 2006. Se basa en la detección de un nivel en sangre elevada de **tripsina inmunorreactiva,** que es una consecuencia de la obstrucción de los conductos pancreáticos en el útero, complementados por análisis de ADN. El tratamiento temprano con fisioterapia y antibióticos mejora el pronóstico a largo plazo.

Enfermedad de células falciformes y la talasemia

el cribado neonatal basado en **electroforesis de hemoglobina** se lleva a cabo en muchos países con una comunidad afrocaribeña significativa. Al igual que con CF, se prevé que los primeros profilaxis reducirán la morbilidad y la mortalidad, y las perspectivas a largo plazo. En el caso de la enfermedad de células falciformes, el tratamiento implica el uso de penicilina oral para reducir el riesgo de infección neumocócica que resulta de la deficiencia inmune secundaria a infarto esplénico (pag. 158). Incluso en los países occidentales con buenas instalaciones médicas, una proporción significativa de los homocigotos de células falciformes, posiblemente tanto como el 15%, mueren como resultado de la infección en la infancia temprana. En el caso de la talasemia, el diagnóstico precoz permite optimizar los regímenes de transfusión y terapia de quelación de hierro desde una etapa temprana. programas de cribado neonatal de hemoglobinopatías ambos se llevaron a cabo en el Reino Unido en 2005, con el cribado prenatal (la madre, seguido por el padre si es necesario) también en su lugar. En algunas zonas de bajo riesgo existe una preferencia para el cribado prenatal para ser dirigido a las parejas de alto riesgo después de completar un cuestionario etnicidad (pag. 162).

Audición de recién nacidos

La adquisición de habilidades de lenguaje es un proceso de desarrollo temprano en la vida postnatal y depende fundamentalmente de sentido de la audición adecuada. Aunque los individuos y su comunidad, con discapacidad auditiva hacen lo mejor de las oportunidades de vida, y no deben ser objeto de discriminación, la mayoría estaría de acuerdo que las buenas habilidades de comunicación son muy importantes en la vida. Si se identifica la deficiencia auditiva temprano, entonces ayudas pueden ser equipados. La evaluación debe realizarse en el primer mes de vida y consiste en la prueba de emisiones otoacústicas automatizado (AOAE) para los bebés, así seguido de la prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico automatizado donde no hay una respuesta clara AOAE.

Población detección de portadores

detección generalizada para los portadores de trastornos recesivos autosómicos en poblaciones de alta incidencia fue introducido por primera para las hemoglobinopatías (ver capítulo 12) Y se ha extendido a varios otros trastornos (Tabla 11.6). La razón de ser de estos programas es que la detección de portadores puede ser apoyado por el consejo genético para que las parejas portadoras pueden ser advertidos del riesgo de 1 en 4 que cada uno de sus hijos podrían verse afectados. El ejemplo de la enfermedad de Tay-Sachs en las comunidades judías ortodoxas se ha discutido anteriormente (pag. 145) Pero esto no equivale a la selección 'población'.

La experiencia con el dos hemoglobinopatías comunes, la talasemia y la anemia de células falciformes, ilustra los extremos de éxito y fracaso que puede ser el resultado de los programas de cribado bien o mal planificadas.

Tabla 11.6 Los trastornos autosómicos recesivos adecuados para la Población Carrier Screening

Trastorno	Grupo étnico o comunitario	Prueba
α- talasemia	China y Asia oriental	La media de hemoglobina corpuscular y electroforesis de hemoglobina
β- talasemia	subcontinente indio y los países mediterráneos	La media de hemoglobina corpuscular y electroforesis de hemoglobina
enfermedad de células falciformes	afrocaribeña	prueba de la hoz y electroforesis de hemoglobina
Fibrosis quística	los blancos de Europa Occidental	Análisis de la mutación común
La enfermedad de Tay-Sachs	Judios Ashkenazi	hexosaminidasa A

talasemia

α- talasemia y β- talasemia son causados por síntesis anormal cadena de globina debido a mutaciones que implican la α- y β- genes de globina o sus regiones promotoras (pag. 159) Y espectáculo de herencia autosómica recesiva. Son muy comunes en el sudeste de Asia (α- talasemia), Chipre y la región del Mediterráneo, Italia, y el subcontinente indio (β- talasemia).

En Chipre en 1974 la incidencia de la luz β- talasemia era de 1 en 250 (frecuencia portadora de 1 en 8). Después de la introducción de un programa de cribado exhaustivo para determinar el estado de portador de los adultos jóvenes, que tenían el apoyo de la Iglesia ortodoxa griega, la incidencia de bebés afectados se redujo en más del 95% dentro de 10 años. Programas similares en Grecia e Italia han visto una disminución en la incidencia de homocigotos afectados de más del 50%.

Enfermedad de célula falciforme

En contraste con la respuesta chipriota a β- detección talasemia, los primeros intentos de introducir la detección de portadores de células falciformes en la población negro de América del Norte fueron desastrosos. folletos de información tendían a confundir el estado de portador de células falciformes, o rasgo, que es generalmente inofensivo, con la enfermedad homocigotos, que transmite una morbilidad significativa (pag. 158). Varios estados de Estados Unidos aprobó una legislación que la detección de células falciformes en personas de raza negra obligatoria, y las compañías sufrieron discriminación de los empleadores y compañías de seguros, lo que resulta en programas de cribado de ser abandonado. Esta experiencia pone de relieve la importancia de asegurar la participación voluntaria y el suministro de información y orientación adecuada y apropiada. estudios piloto más tarde en los Estados Unidos y en Cuba han demostrado que las personas de origen afrocaribeño son perfectamente receptiva a los programas de cribado de células bien planificadas, no directivas de hoz.

Fibrosis quística

En la población blanca del Reino Unido, la frecuencia portadora de FQ es de aproximadamente 1 en 25 y las cuentas de mutación Phe508del de 75% a 80% de todos los heterocigotos. Los estudios iniciales de actitudes a CF detección de portadores dieron resultados bastante divergentes. Un casual, invitación por escrito genera una pobre respuesta de recogida de aproximadamente 10%, mientras que el contacto personal durante el embarazo temprano, ya sea mediada a través de la práctica general o la clínica prenatal, se traduce en tasas de absorción

de más de 80%. Se han realizado estudios para explorar las actitudes a CF el cribado entre los grupos específicos, como los que abandonan la escuela y las mujeres en el embarazo temprano.

Se han considerado dos enfoques para la detección de mujeres embarazadas. La primera se conoce como **dos pasos** y consiste en pruebas de madres embarazadas en la clínica prenatal. Los que dan positivo para una mutación común (aproximadamente el 85% de todos los portadores de fibrosis quística) se les informa del resultado e invitados a traer a sus socios para las pruebas de las pruebas, de ahí 'en dos etapas'. Si se encuentran ambos socios a ser portadores, se hace una oferta de diagnóstico prenatal. Este enfoque tiene la ventaja de que todas las portadoras detectadas son informados de su resultado y más familiares estudios- **cribado en cascada** -puede ser iniciado. El segundo enfoque se denomina **detección pareja,**

que implica pruebas de ambos socios de forma simultánea y revelar resultados positivos sólo si se encuentran a ambos socios a ser portadores. De esta manera se genera mucho menos ansiedad, pero la oportunidad de ofrecer pruebas para la familia extendida cuando sólo una pareja es portadora se pierde. Los resultados de estos estudios sugieren que la 'dos pasos' y métodos de tamizaje 'pareja' eran igualmente aceptables para las mujeres embarazadas, con índices de implantación de aproximadamente el 70%. Sin embargo, no hay ninguna disposición del público CF detección de los adultos en el Reino Unido y el cribado neonatal se ha establecido.

Aspectos positivos y negativos de Proyección de Población

cribado de la población bien planificado mejora la elección informada y ofrece la perspectiva de una reducción significativa en la incidencia de desactivación de trastornos genéticos. Estas ventajas potenciales han de sopesarse frente a los posibles inconvenientes que pueden surgir de la búsqueda demasiado entusiasta de un programa de detección de mal planificada o imprudente-(cuadro 11.4). La experiencia hasta la fecha indica que en grupos relativamente pequeños, bien informados, como los grecochipriotas y los Judios Ashkenazi estadounidenses, la detección de la comunidad es bienvenida. Cuando la detección se ofrece a las poblaciones más grandes, el resultado es menos cierta.

A 3 años de seguimiento de casi 750 individuos seleccionados para el estado de portador de FQ en el Reino Unido reveló que un resultado positivo no causar ansiedad excesiva, aunque algunas compañías tenían una relativamente pobre percepción de la propia salud general. Un resultado más preocupante es que casi el 50% de los individuos estudiados no podía recordar con precisión o interpretar sus resultados. Esto pone de relieve la importancia de la asesoría previa

cuadro 11.4 Ventajas potenciales y Desventajas de la población de cribado genético

ventajas

Elección informada

Una mejor comprensión tratamiento temprano

cuando esté disponible

Reducción de los nacimientos de los homocigotos afectados

Desventajas y riesgos

La presión para participar provocando la desconfianza y la sospecha estigmatización de los portadores (social, el seguro, y el empleo) la ansiedad irracional en los portadores

tranquilidad inadecuados si la prueba no es 100% sensible

cuadro 11.5 Las funciones y beneficios de Registros genéticos

- Para mantener un proceso de comunicación entre la familia y el centro de la genética cuando sea necesario, proporcionando así información y apoyo a largo plazo
- Para enlazar parientes biológicos con el fin de comprender los riesgos genéticos que pueden aplicarse a los individuos, y ayudar a coordinar las pruebas de predicción y diagnóstico prenatal cuando se le solicite
- Para ofrecer la detección de portadores de miembros de la familia relevantes cuando (por ejemplo, las mujeres jóvenes para los trastornos ligados al cromosoma X) apropiados para su edad
- Para programar el comienzo (y continuación) de las investigaciones de cribado convencionales y manejo multidisciplinario cuando apropiado para la edad (por ejemplo, heredó condiciones cardiacas)
- Para identificar rápidamente los individuos elegibles para programas nuevos o modificados de detección (por ejemplo, en la genética del cáncer) y, cada vez más, el tratamiento
- Para identificar fácilmente los pacientes adecuados para los nuevos proyectos de investigación
- Para contribuir a los esfuerzos nacionales e internacionales para reunir información en la era de la genómica y de esta manera determinar la importancia de los datos de secuencia de ADN mediante una buena fenotipificación

y la provisión de información precisa que es fácilmente procesado y entendido.

Registros genéticos

centros genéticos regionales mantener sistemas de información confidencial del paciente y **registros** de las familias e individuos de acuerdo con grupos de enfermedades específicas. La principal diferencia en comparación con los expedientes médicos convencionales es la vinculación de parientes, algunos biológicos afectados, algunos ven afectados, y otros en riesgo. Ellos ayudan en gran medida la gestión de llamadas y la paciente y su familia para su destrucción en un momento dado después de la muerte será resistido enérgicamente. Confidencialidad y seguridad de datos es, por supuesto, de suma importancia.

Una función importante de los registros es la facilidad para identificar rápidamente a los pacientes elegibles para los programas y modalidades de detección nuevas o modificadas cuando se introduce, por ejemplo, en la genética del cáncer (capítulo 14). Del mismo modo, los pacientes con diagnósticos o fenotipos específicos se pueden encontrar fácilmente para nuevos proyectos de investigación. Los usos de los registros genéticos se enumeran en cuadro 11.5

y en el futuro se anticipa que habrá más amalgama de información de registro, en particular con respecto a las cantidades masivas de datos generados a través del exoma y secuenciación de todo el genoma, el significado de los cuales requerirá una buena fenotipado clínico. Esta época está en marcha con proyectos de gran escala de la población, tales como '100000 Genomas' en Inglaterra y el Proyecto Varioma humana.

OTRAS LECTURAS

Axworthy, D., Brock, DJH, Bobrow, M., Marteau, TM, 1996. impacto psicológico de la prueba de portador basado en la población de fibrosis quística: 3-años de seguimiento. The Lancet 347, 1443-1446.

Una revisión de los efectos de la prueba de portador de fibrosis quística en más de 700 individuos.

Baily, MA, Murray, TH, 2009. Ética y cribado genético recién nacido (Eds.): Nuevas tecnologías, nuevos retos. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Un volumen de varios autores con un enfoque en las economía de la salud de evaluación del recién nacido y la justicia distributiva.

Harper, PS, 2010. Consejo Genético Práctica, séptima ed. Hodder Arnold, Londres.

Un muy buen punto de partida en casi todos los aspectos de asesoramiento genético, incluyendo la prueba de portador.

Marteau, T., Richards, M. (Eds.), 1996. La hélice con problemas. Cambridge University Press, Cambridge.

Perspectivas sobre las implicaciones sociales y psicológicas de las pruebas genéticas y de cribado.

Nuffield Council on Bioethics, 1993. La investigación genética: aspectos éticos. Consejo Nuffield sobre Bioética, Londres.

Este informe sigue siendo una lectura muy útil a pesar de que las tecnologías han progresado.

Sitios Web

Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Evaluación del recién nacido (http://www.cdc.gov/newbornscr).

Una fuente de información sobre el cribado del recién nacido en los EE.UU.

Hilary Burton, Sowmiya Moorthie de 2010. Ampliado Evaluación del recién nacido. Una revisión de la evidencia. Fundación PHG, Cambridge (http: // www.phgfoundation.org/file/5502/). El Proyecto Varioma humana (http://www.humanvariomeproject.org/).

Portal para el sucesor del Proyecto del Genoma Humano

Comité Nacional de Detección Reino Unido (https://www.gov.uk/government/ grupos / UK-nacional-selección-comité-uk-NSC).

Una fuente de información actualizada sobre el cribado en el Reino Unido

ELEMENTOS

1 Dirigido o cribado familiar en genética se refiere a aquellos que corren el riesgo relativamente alto debido a su historia familiar. prueba directa de genes a menudo es posible, pero sigue siendo un papel vital para el examen clínico detallado e investigaciones clínicas especializadas, tales como ensayos bioquímicos y de imagen.

2 Se debe considerar que las ventajas y desventajas de las pruebas presintomático o predictivo, tanto desde el práctico y un punto de vista ético.

3 cribado de la población implica el ofrecimiento de pruebas genéticas para todos los miembros de una población en particular, con los objetivos de prevención más tarde la mala salud y la disponibilidad para la elección personal informada. Una buena prueba de detección tiene una alta sensibilidad y especificidad.

4 La participación debe ser voluntaria y cada programa debe sea ampliamente disponible, equitativamente distribuida, aceptable para la población objetivo, y apoyado por la información completa y el asesoramiento.

5 El cribado prenatal está disponible rutinariamente y con base gestación en la ecografía a aproximadamente 12 y 20 semanas, así como la prueba combinada para refinar el riesgo de aneuploidías como el síndrome de Down, lo que puede conducir a la oferta de la amniocentesis para cariotipo fetal.

6 se introdujo el cribado neonatal de la fenilcetonuria en la década de 1960, pero ahora se ha ampliado para incorporar una amplia gama de condiciones metabólicas, así como pruebas de audición.

7 los programas de cribado poblacional de portadores de β- talasemia han dado lugar a una caída importante en la incidencia de nacimientos de los homocigotos afectados. Esto ha proporcionado el paradigma para la introducción de la detección de otros trastornos con grave morbilidad a largo plazo.

8 registros genéticos bien organizados proporcionan un medio efectivo de la identificación de las personas elegibles para la prueba y la detección cuando se introducen nuevos programas o modalidades.

C apítulo 1 2

Hemoglobina y las hemoglobinopatías

La sangre es un jugo muy especial.

Johann Wolfgang von Goethe, EN *FAUSTO I* (1808)

Al menos un cuarto de millón de personas nacen en el mundo cada año con uno de los trastornos de la estructura o de la síntesis de la hemoglobina (Hb) -la *hemoglobinopatías*. Por lo tanto, estos trastornos tienen el mayor impacto en la morbilidad y la mortalidad de un solo grupo de trastornos siguiendo la herencia mendeliana y han servido como paradigma para nuestra comprensión de la patología de la enfermedad hereditaria a nivel clínico, proteínas y ADN. La movilidad de la sociedad moderna significa que las nuevas comunidades con una alta frecuencia de hemoglobinopatías se han establecido en los países cuyas poblaciones indígenas tienen una frecuencia baja. Ya que son un importante problema de salud pública muchos países han introducido programas de cribado. En Inglaterra y Gales, se estima que hay 600.000 portadores sanos de variantes de Hb.

Para entender las distintas hemoglobinopatías y sus consecuencias clínicas, es necesario primero considerar la estructura, función y síntesis de Hb.

Estructura de la Hb

Hb es la proteína presente en las células rojas de la sangre que es responsable del transporte de oxígeno. Hay aproximadamente 15 gramos de Hb en cada 100 ml de sangre, por lo que es susceptible de análisis.

Análisis de proteínas

En 1956, por fraccionamiento de los productos peptídicos de la digestión de la Hb humana con la enzima proteolítica, tripsina, Ingram encontraron 30 fragmentos de péptidos discretos. La tripsina corta cadenas polipeptídicas en los aminoácidos arginina y lisina. Análisis de los 580 aminoácidos de Hb humana había revelado previamente un total de 60 residuos de arginina y lisina, lo que sugiere que la Hb se compone de dos cadenas peptídicas idénticas con 30 arginina y lisina residuos en cada cadena.

Casi al mismo tiempo, se informó de una familia en la que dos variantes de hemoglobina, Hb y Hb Hopkins II, estuvieron presentes en algunos miembros de la familia. Varios miembros de la familia que poseían las dos variantes tuvieron niños con Hb-crías normales que eran heterocigotos para una sola variante de Hb, así como los descendientes que, al igual que sus padres, eran doblemente heterocigotos para las dos variantes de Hb. Estas observaciones proporcionan evidencia adicional de que al menos dos genes diferentes estaban involucrados en la producción de Hb humana.

Poco después, se determinó la secuencia de aminoácidos amino-terminal de la Hb humana y mostró valina-leucina y secuencias de valina-histidina en proporciones equimolares, con dos moles de cada una de estas secuencias por mol de Hb. Esto fue consistente con la Hb humana se compone de un tetrámero que consiste en dos pares de polipéptidos diferentes, referido como el α- y β- cadenas de globina.

El análisis del contenido de hierro de la Hb humana reveló que el hierro constituido 0,35% de su peso, de la que se calculó que Hb humano debe tener un peso molecular mínimo de 16.000 Da. Por el contrario, la determinación del peso molecular de la Hb humana por métodos físicos dio valores del orden de 64.000 Da, en consonancia con el sugerido *tetramérica* estructura, $\alpha_2\beta_2$, con cada una de las cadenas de globina que tiene su propio grupo- que contienen hierro *hemo* (Figura 12.1). investigadores posteriores demostraron que la Hb de los adultos normales también contenía una fracción menor, constituyendo un 2% a 3% de la Hb total con una movilidad electroforética diferente de la mayoría de la Hb humana. El componente principal fue llamado HbA, mientras que el componente minoritario se llamó HbA_2.

Estudios posteriores revelaron HbA_2 ser un tetrámero de dos normales α cadenas y otros dos cadenas de polipéptido cuya amino-ácido secuencia se parecía más estrechamente la β cadena y fue designado delta (δ).

Expresión del desarrollo de la hemoglobina

Análisis de Hb de un feto humano reveló que consisten principalmente en una Hb con una movilidad electroforética diferente de HbA normal, y fue designado Hb fetal o HbF. El análisis posterior mostró HbF ser un tetrámero de dos α cadenas y dos

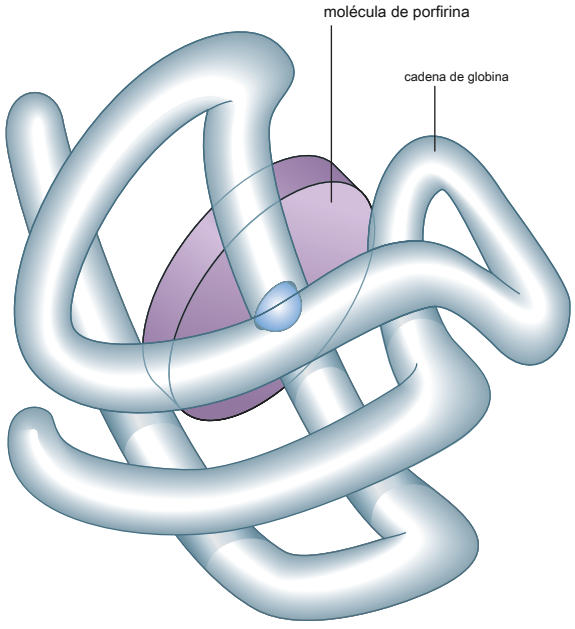


FIGURA 12.1 Representación esquemática de una de las cadenas de globina y la molécula de porfirina asociado de la hemoglobina humana.

Tabla 12.1 Las hemoglobinas humanas

Etapa en el desarrollo	Hemoglobina	Estructura	Proporción de adultos normales (%)
Embrionario	Gower I	$\zeta_2\varepsilon_2$	-
	Gower II	$\alpha_2\varepsilon_2$	-
	Portland I	$\zeta_2\gamma_2$	-
Fetal	F	$\alpha_2\gamma_2$	< 1
Adulto	UNA	$\alpha_2\beta_2$	97-98
	UNA_2	$\alpha_2\delta_2$	2-3

cadenas de polipéptido cuya secuencia se parecía a la β cadena y que se designaron gamma (γ). HbF hace en algún lugar en la región de 0,5% de hemoglobina en la sangre de los adultos normales.

Análisis de Hb de embriones anteriores en la gestación reveló un desarrollo o ontológica, la sucesión de diferentes embrionaria Hbs: Hb Gower I y II, y Hb Portland, que se producen de forma transitoria en cantidades variables en las diferentes edades gestacionales. Estos se producen en tetrámeros de varias combinaciones de α, o α- como, zeta (ζ) con cadenas β, o β- me gusta, γ- y epsilon (ε) (cadenas Tabla 12.1). Aunque tanto la ζ cadena y ε la cadena se expresan de forma transitoria en la vida embrionaria temprana, la α y γ cadenas se expresan durante el desarrollo, con el aumento de los niveles de expresión de la β cadena hacia el final de la vida fetal (Figura 12.2).

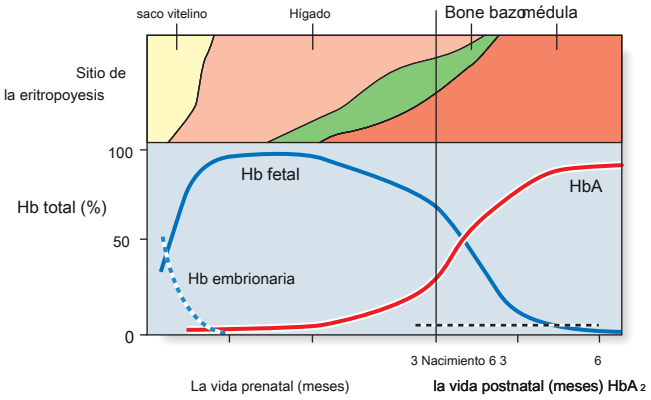


FIGURA 12.2 la síntesis de hemoglobina durante el desarrollo prenatal y post-natal. Hay varias hemoglobinas embrionarias. *(Después de Huehns ER, tirador EM 1965 hemoglobinas Humanos J Med Genet 2:.. 48-90, con permiso)*

Estructura de la cadena de globina

Análisis de la estructura de las cadenas de globina individuales se llevó a cabo inicialmente a nivel de proteínas.

Los estudios de proteínas

La secuenciación de aminoácidos en la década de 1960 mostró que la α cadena fue de 141 aminoácidos de longitud en comparación con el β 146 aminoácidos de cadena. Sus secuencias fueron similares pero no idénticos. los δ cadena difiere de la β cadena por 10 aminoácidos, y análisis de la γ cadena demostró que también se asemeja más a la β cadena, que difieren en 39 aminoácidos. Además, se identificaron dos tipos de HbF, en el que la γ cadena contiene ya sea el aminoácido glicina o alanina en la posición 136, designado (G) γ y (A) γ, respectivamente. La secuencia parcial analiza de la ζ y ε cadenas de Hb embrionaria sugieren que ζ es similar en secuencia de aminoácidos a la α cadena, mientras ε se asemeja a la β cadena.

Por lo tanto, hay dos grupos de cadenas de globina, la α- gusta y β- como, posiblemente derivado de un gen de Hb ancestral que ha cambiado con el tiempo.

Mapeo de globina

Análisis de la variante de electroforesis de Hb, Hb Lepore, ayudó a nuestra comprensión de cómo los genes de globina se montan en los cromosomas humanos. La comparación de las digestiones de tripsina de Hb Lepore con Hb normal, reveló la normalidad α cadenas, mientras que la no α cadenas consistían en un amino-terminal δ- como secuencia y un carboxi-terminal β- secuencia similares. Esto sugirió Hb Lepore podría representar una cadena de globina 'fusión' que resulta de un cruce coincidente con mispairing de la δ- y β- globina genes durante la meiosis debido a la similitud de secuencia de los dos genes y su proximidad en el mismo cromosoma (Figura 12.3). Si es correcto, se argumentó que también debería ser un 'anti-Lepore' Hb-es decir, una β - δ- producto de fusión de globina en el que la no α- cadenas de globina contenían β- residuos de la cadena en el extremo amino-terminal y δ- residuos de la cadena en el extremo carboxiterminal. A finales de 1960 Hb Miyada fue identificado en Japón, que fue demostrado que contienen β- secuencia de globina en el extremo amino-terminal y δ- globina secuencia en el extremo carboxiterminal, como se predijo.

La evidencia adicional a nivel de proteína para el mapeo físico de genes de globina vino de otra variante electroforética, Hb Kenya. El análisis de aminoácidos sugirió que era una γ - β producto de fusión con un cruce que se haya producido en algún lugar entre los aminoácidos 81 y 86 en las dos cadenas de globina, que a su vez sugerido la γ- gen estructural globina también debe estar en estrecha proximidad física a la β- gen de la globina.

Poca evidencia era próxima a partir de estudios de proteínas sobre la asignación de la α- los genes de globina. La presencia de la normalidad

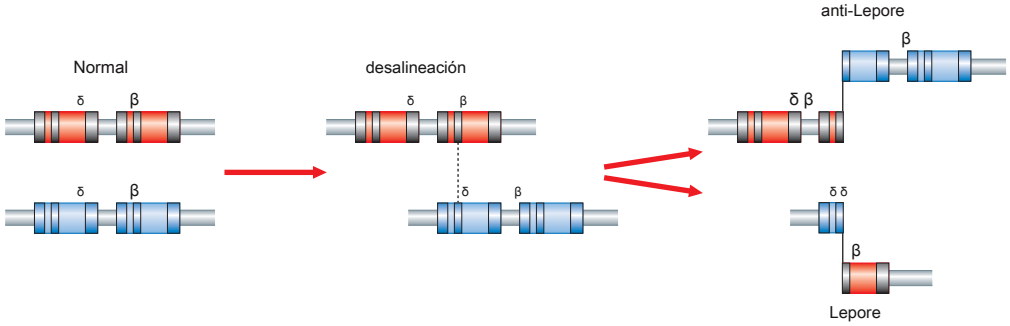


FIGURA 12.3 Mecanismo de sobrecruzamiento desigual que genera Hb Lepore y anti-Lepore. (*Adaptado de Weatherall DJ, Clegg JB 1981 Los síndromes de talasemia. Blackwell, Oxford).*

HbA en individuos que, a partir de estudios de la familia, que debería haber sido homocigotos para un particular, α variante de cadena, o heterocigotos obligados compuestos (dobles) (pag. 71), Sugirió que podría haber más de una α- gen de la globina. Además, la proporción de la Hb total realizada por el α variante de cadena en sujetos heterocigotos para aquellas variantes fue consistentemente más baja (<20%) que la observada con el β variantes de la cadena (por lo general> 30%), lo que sugiere que podría haber más de una α- globina gen estructural.

Estructura globina

La estructura detallada de genes de globina se ha hecho posible por el análisis del ADN. Los glóbulos rojos inmaduros, reticulocitos, proporcionan una rica fuente de globina ARNm para la síntesis de ADNc reticulocitos sintetizar poco más! Uso de β- globina ADNc para estudios de mapeo de restricción de ADN de individuos normales reveló que la no α, o β- como, genes de globina están situados en un tramo de 50 kilobases (kb) en el brazo corto del cromosoma 11 (Figura 12.4). La secuencia completa de este tramo de 50 kb que contiene los diversos genes estructurales de globina se conoce. De interés son las regiones no funcionales con secuencias similares a las de los genes de globina-es decir estructurales, producen ningún mensaje o proteína producto identificable y son pseudogenes.

Los estudios de la α- genes estructurales de globina han demostrado que hay dos α- genes- estructural globina α_1 y α_2 -ubicado en el cromosoma 16p (véase Figura 12.4). Secuenciación ha revelado diferencias de nucleótidos entre estos dos genes a pesar de que el transcrito α- cadenas de globina tienen una secuencia de-considerado de aminoácidos idéntica como evidencia de 'degeneración' del código genético. Además, hay pseudo- α, seudo- ζ, y ζ genes a la 5 ' lado de la α- genes de globina, así como un theta adicional (θ) - globina a la 3 ' lado de la α_1- gen de la globina. los θ- gen de la globina, cuya función es desconocida, es interesante porque, a diferencia de los pseudogenes globina, que no se expresan, su estructura es compatible con la expresión. Se ha sugerido que podría ser expresado en tejido eritroide muy temprano como el hígado y el saco vitelino fetal.

Síntesis y Control de la Expresión de hemoglobina

con los estudios de traducción de ARNm de reticulocitos ha demostrado que α- y β- cadenas de globina se sintetizan en proporciones aproximadamente iguales. *In vitro* Los estudios han demostrado, sin embargo, que β- globina ARNm es ligeramente más eficiente en la síntesis de proteínas que la α- globina ARNm, y esta diferencia se compensa en precursores de células rojas de la sangre por un exceso relativo de α- ARNm de la globina. El nivel más importante de regulación de la expresión de la genes de globina, como con otros genes eucarióticos, que parece ocurrir en el nivel de transcripción (pag. 14). El patrón de sincronización y específica de tejido de la expresión de genes de globina en el desarrollo se debe a la **región de control del locus (LCR).** Además de las secuencias del promotor en el 5 ' regiones flanqueantes de los diversos genes de globina, hay secuencias de 6-20 kb 5 ' al ε- globina gen necesario para la expresión de los diversos β- como genes de globina, que constituyen la LCR. Esta región se regula la **traspuesta** de β- como genes de globina. Hay una región similar 5 ' al α- globina genes implicados en el control de su expresión, en ambos casos que participan en la unión de proteínas y factores de transcripción.

Trastornos de la hemoglobina

Los trastornos de Hb humano se pueden dividir en dos grupos principales: (1) variantes de la cadena de globina estructural, como la enfermedad de células falciformes, y (2) trastornos de la síntesis de las cadenas de globina, las talasemias.

Variantes / trastornos estructurales

En 1975, Ingram demostró que la diferencia entre HbA y HbS yacía en la sustitución de valina por ácido glutámico en el β cadena. En 2001 la base de datos HbVar se estableció en el servidor de globina (http://globin.bx.psu.edu) Y más de 600 Hb variantes electroforéticas se han descrito de acuerdo con el tipo de mutación (Tabla 12.2). La mayoría son sustituciones de aminoácidos individuales que resultan de una mutación puntual, son raros, y no están asociados con la enfermedad clínica. Un número, por supuesto, asociada con la enfermedad y, a menudo relativamente-población específica.

Tipos de mutación

mutación

Una mutación puntual que resulta en la sustitución de un aminoácido por otro puede dar lugar a la hemoglobina alterada, tal como HbS, HbC, o HbE, que son mutaciones de sentido erróneo (pag. 17).

Supresión

Hay un número de Hb variantes en las que uno o más aminoácidos de una de las cadenas de globina o se han suprimido (pag. 18) (Por ejemplo, Hb Freiburg).

Inserción

A la inversa, hay variantes en las que las cadenas de globina son más largos de lo normal debido a inserciones (pag. 18), Tales como Hb Grady.

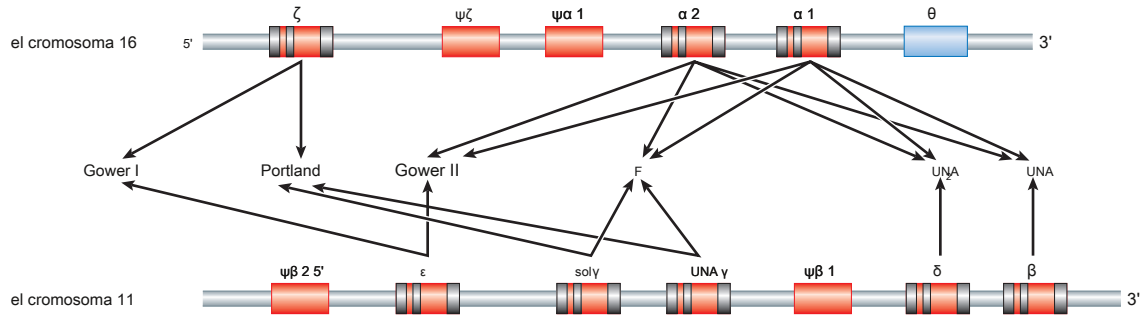


FIGURA 12.4 los α- y β- regiones de globina en los cromosomas 16 y 11 muestran los genes estructurales y pseudogenes (ψ) y las diversas hemoglobinas producen. (*Adaptado de Carrell RW, Lehman H 1985 Las hemoglobinopatías. En: Dawson AM, Besser G, Compston N eds. Los recientes avances en la medicina 19, pp. 223-225. Churchill Livingstone, Edimburgo, Reino Unido).*

Tabla 12.2 Las variantes estructurales de la hemoglobina

Tipo de mutación	Ejemplos	Cadena / Residuo (s) / Alteración
Punto (> 200 variantes)	HbS	β, 6 glu a val
	HbC	β, 6 glu a lys
	HbE	β, 26 glu a lys
Supresión (cadena acortada)	hb Friburgo	β, 23-0
	hb Lyon	β, 17-18 a 0
	hb Leiden	β, 6 o 7 a 0
	Hb Gun Hill	β, 92-96 o 93-97 a 0
Inserción (cadena alargada)	hb Grady	α, 116-118 (Glu, Phe, Thr) duplicada
Frameshift (inserción o deleción de múltiplos distintos de pares de 3 bases)	Hb Tak, Hb Cranston	β * , + 11 residuos, pérdida de codón de terminación, la inserción de 2 pares de bases en el codón 146/147
	hb Wayne	α * , + 5 residuos, debido a la pérdida de codón de terminación por única deleción de pares de bases en el codón 138/139
	Hb McKees Rocks	β * , - 2 residuos, punto de mutación en 145, generando codón de terminación prematuros
terminación de la cadena	Hb Constant Spring	α * , + 31 residuos, punto de mutación en el codón de terminación
cadena de Fusión (desigualdad de los pasos más)		Hb Lepore / anti-Lepore No- α, δ- como restos en el extremo N-terminal y β- como restos en el extremo C-terminal, y viceversa, respectivamente
	Hb Kenya / anti-Kenia	No- α, γ- como restos en el extremo N-terminal y β- como restos en el extremo C-terminal, y viceversa, respectivamente

* se añaden o bien residuos (+) o se pierden (-).

Mutacion con desplazamiento de la pauta de lectura

mutaciones frameshift implican la interrupción del triplete normal de marco de lectura, es decir, la adición o eliminación de un número de bases que no son un múltiplo de tres (pag. 20). En este caso, la traducción del ARNm continúa hasta un codón de terminación se lee 'en marco'. Estas variantes pueden resultar en una alargada o una cadena de globina acortado.

terminación de la cadena

Una mutación en el codón de terminación en sí mismo puede dar lugar a una cadena de globina alargado (por ejemplo, Hb Constant Spring).

Los polipéptidos de fusión

eventos entrelazados desiguales en la meiosis pueden conducir a variantes estructurales llamadas **polipéptidos de fusión,** de los cuales Hbs Lepore y Kenia son ejemplos (pag. 155).

Aspectos clínicos

Algunas variantes de Hb se asocian con enfermedad en la más común se muestra en la Tabla 12.3 -pero la mayoría son inofensivos, después de haber sido identificado por casualidad en el curso de los estudios de población.

Si la mutación está en el interior de las subunidades de globina, en estrecha proximidad a los bolsillos hemo, o en las áreas de contacto entre cadenas, esto puede producir una molécula de Hb inestable que precipita en el glóbulo rojo, dañando la membrana y que resulta en la hemolisis de la célula. Alternativamente, las mutaciones pueden interferir con la función de transporte de oxígeno normal de Hb, que conduce a ya sea mejorado o reducido, afinidad por el oxígeno, o un Hb que es más estable en su forma reducida, llamado

metahemoglobina.

Las variantes estructurales de Hb identificados por *electroforética* técnicas representan una minoría del número total de variantes que existen, ya que se prevé que sólo un tercio de posibles mutaciones de Hb producirá una alteración *cargar* en la molécula de Hb, y por lo tanto ser detectable por electroforesis (Figura 12.5).

Tabla 12.3 Las anomalías funcionales de variantes estructurales de la hemoglobina

Características clínicas	Ejemplos
Anemia hemolítica	
trastornos de células falciformes	HbS / S, enfermedad HbS / C, o HbS / O (árabe), HbS / D (Punjab), HbS / β- talasemia, HbS / Lepore Otros raros homocigotos mutaciones formación de células falciformes-HBS-Antillas, HBS-Omán
la hemoglobina inestable	Hb Köln Hb Hb Gun Hill Bristol
Cianosis	
La hemoglobina M (metahemoglobinemia)	HbM (Boston) HbM (Hyde Park)
baja afinidad por el oxígeno	Hb Kansas
policitemia	
afinidad alta de oxígeno	Hb hb Chesapeake Heathrow

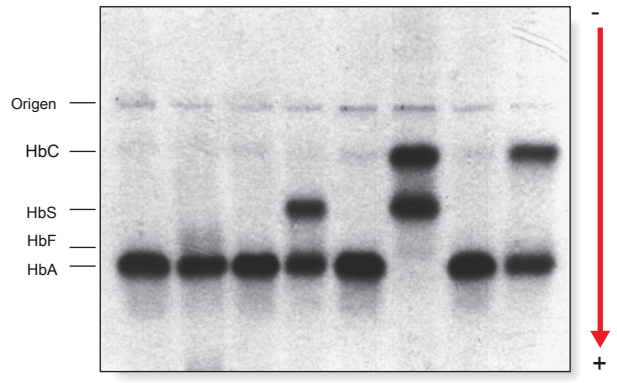


FIGURA 12.5 Electroforesis de hemoglobina que muestra hemoglo- Cestos de A, C, y S. (*Por cortesía del Dr. D. Norfolk, General Infirmary, Leeds, Reino Unido).*

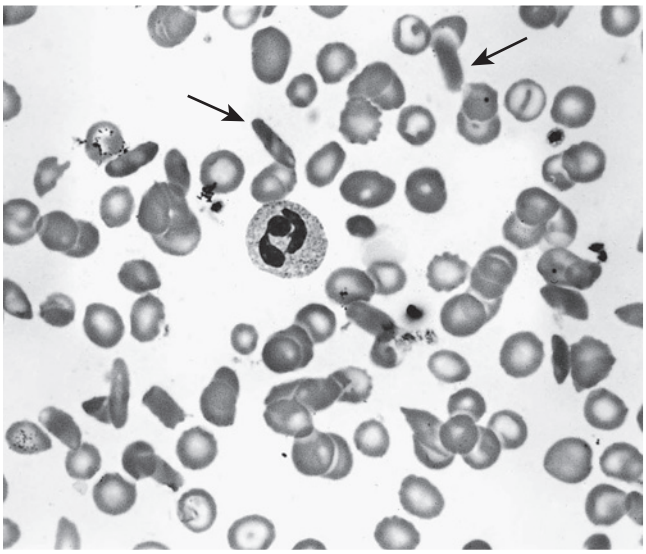


FIGURA 12.6 película de sangre que muestra formación de células falciformes de glóbulos rojos en la enfermedad de células falciformes. están señalados con una flecha células falciformes. (*Por cortesía del Dr. D. Norfolk, General Infirmary, Leeds, Reino Unido).*

Enfermedad de célula falciforme

Esta severa anemia hemolítica hereditaria fue reconocido clínicamente por primera vez a principios del siglo XX, pero en 1940 se observaron las células rojas de la sangre de los individuos afectados con la enfermedad de células falciformes (SC) para aparecer birrefringentes cuando se ve en luz polarizada bajo el microscopio, lo que refleja la polimerización de la hoz hemoglobina. Esto distorsiona la forma de los glóbulos rojos bajo desoxigenadas condiciones-llamada **formación de células falciformes**

(Figura 12.6). Linus Pauling, mediante electroforesis en 1949, mostró que tenía la movilidad diferente de HbA y HbS lo llamó, por falciformes.

Aspectos clínicos de la enfermedad SC

enfermedad SC, a raíz de herencia autosómica recesiva, es la hemoglobinopatía más común, con unos 9.500 enfermos en el Reino Unido. Se trata de una prevalencia, no una incidencia, la figura y en Inglaterra se piensa que aproximadamente 250.000 personas que son portadores (rasgo de células falciformes), dominado por los de

origen africano-caribeño. La enfermedad es especialmente frecuente en aquellas zonas del mundo donde la malaria es endémica. el parásito

Plasmodium falciparum está en desventaja porque se cree que las células rojas de heterocigotos SC para expresar antígenos propios malaria o alterados de manera más eficaz, dando como resultado una eliminación más rápida de células parasitadas de la circulación. heterocigotos SC son por lo tanto relativamente protegidos de los ataques de malaria y biológicamente en forma, es decir, el gen SC se puede pasar a la siguiente generación. Con el tiempo esto ha dado lugar a una frecuencia relativamente alta de genes en regiones infestadas de malaria (véase Capítulo 7). Las manifestaciones clínicas incluyen dolor **crisis de células falciformes,**

crisis de pecho, crisis aplásica, crisis de secuestro esplénico, priapismo, enfermedad de la retina, y el accidente cerebrovascular. La hipertensión pulmonar puede ocurrir y la insuficiencia cardíaca puede acompañar anemia grave durante las crisis de secuestro aplástica o esplénicas. Todos estos resultado de, glóbulos rojos en forma de hoz deformados, que son menos capaces de cambiar de forma y tienden a obstruir las arterias pequeñas, reduciendo así el suministro de oxígeno a los tejidos (Figura 12.7). Las células falciformes, con membranas celulares dañadas, son absorbidos por el sistema reticuloendotelial. Menor tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos conduce a una renovación de las células rojas más rápida y, en consecuencia, la anemia.

las crisis de drepanocitosis reducen la esperanza de vida, por lo que el reconocimiento precoz y el tratamiento de las complicaciones son vitales. penicilina profiláctica para prevenir el riesgo de sepsis abrumadora de infarto esplénico ha sido un éxito y aumento de la supervivencia. El otro enfoque beneficioso es el uso de **hidroxiurea,** un compuesto químico simple que puede ser tomada por vía oral. La administración una vez al día se ha demostrado que aumenta los niveles de HbF través de la inducción farmacológica. El porcentaje HbF se ha demostrado predecir la gravedad clínica de la enfermedad SC, la prevención de formación de células falciformes intracelular, lo que disminuye vasooclusión y hemólisis. Se ha sugerido que se requiere un potencial umbral del 20% HbF para prevenir eventos recurrentes de oclusión vascular. La hidroxiurea es bien tolerado, seguro, y tiene muchas características de un fármaco ideal. La Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos aprobó la hidroxiurea en pacientes adultos con enfermedad de células falciformes clínicamente grave hace algunos años, pero sólo se ha utilizado con moderación.

SC Rasgo

El heterocigotos, o portador, estado para el alelo SC se conoce como **el rasgo de células falciformes** y en general no está asociado con cualquier

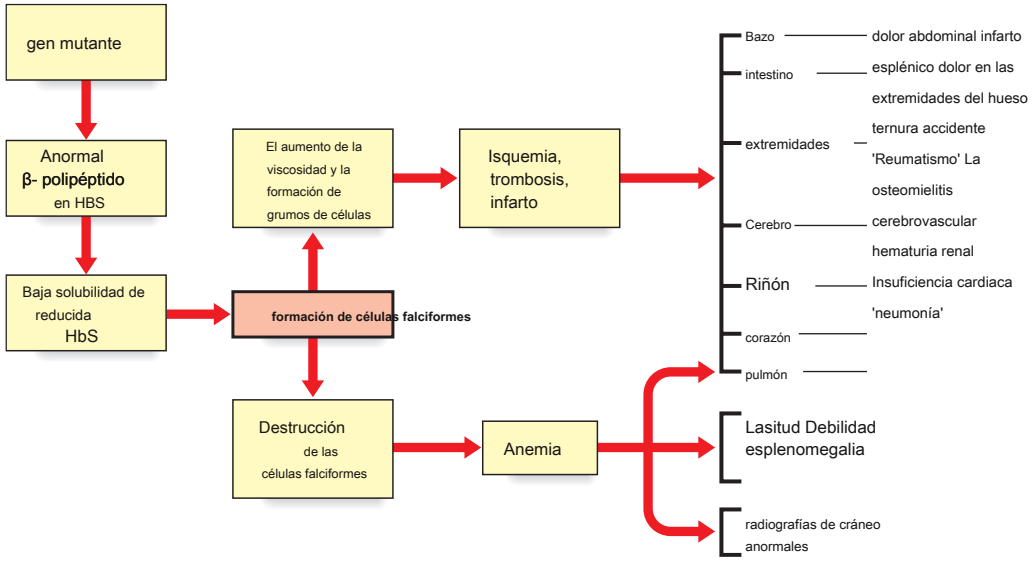


FIGURA 12.7 Los efectos pleiotrópicos del gen para la enfermedad de células falciformes.

riesgo significativo para la salud. Sin embargo, puede haber un pequeño aumento del riesgo de muerte súbita asociada con el ejercicio vigoroso, los posibles riesgos de la hipoxia en los vuelos de avión, y la anestesia en las mujeres embarazadas que son portadoras.

Bases mutacional de la enfermedad SC

El aminoácido valina, en la sexta posición de la β- globina cadena, está sustituido por ácido glutámico, el resultado de un cambio de sentido erróneo de GAG a GTG, que se detecta fácilmente por PCR. En el Reino Unido, como en todas partes, se establecen dos programas de cribado prenatal y neonatal para identificar a los portadores (ver Capítulo 11).

Trastornos de la hemoglobina de síntesis

los **talasemias** son el grupo individual más común de los trastornos hereditarios en los seres humanos, que se producen en las personas de la región del Mediterráneo, Oriente Medio, subcontinente indio y el sudeste asiático. Ellos son heterogéneos y clasificados de acuerdo con la cadena de globina en particular, o cadenas, sintetizados en

cantidades reducidas (p.ej, α-, β-, δβ- talasemia). Hay similitudes en la fisiopatología de todas las formas de talasemia, aunque excesiva α cadenas son más que excesiva hemolítica

β cadenas. Un desequilibrio de los resultados de producción de la cadena de globina en la acumulación de cadenas de globina libres en los precursores de glóbulos rojos que, siendo insoluble, precipitar, dando como resultado hemólisis de células rojas de la sangre (es decir, una anemia hemolítica). La consecuencia es la hiperplasia compensatoria de la médula ósea.

α- talasemia

Esto es consecuencia de la baja producción de α- globina cadenas y ocurre con mayor frecuencia en el sudeste de Asia, pero también es frecuente en el Mediterráneo, Oriente Medio, India y África subsahariana, con frecuencias portadoras que van del 15% al 30%. Hay dos tipos principales de α- talasemia: la forma grave, en el que hay α cadenas se produce, se asocia con la muerte fetal debido a edema masivo secundaria a la insuficiencia cardíaca de anemia- severa *hidropesía fetal (* Figura 12.8). Análisis de Hb de tales fetos revela un tetrámero de γ cadenas, originalmente llamado Hb Barts. Las formas más leves de α- talasemia son compatibles con la supervivencia, y aunque algunos α cadenas se producen todavía hay un exceso relativo de β cadenas, lo que resulta en la producción de la β- globina tetrámero HBH-conocido como **HbH enfermedad.** Ambos tetrámeros de globina Hb Barts y HbH tienen una afinidad por el oxígeno similar a la de la mioglobina y no liberan oxígeno como normal a los tejidos periféricos. También, HbH es inestable y precipita, resultando en la hemolisis de los glóbulos rojos.

Base mutacional de α- talasemia

La ausencia de α síntesis de la cadena en los fetos hidrópicos, y ausencia parcial en la enfermedad HbH, se confirmó usando estudios de ARNm cuantitativos de reticulocitos. Los estudios que comparan la hibridación cuantitativa de radiactivamente etiquetados α- globina cDNA a DNA de fetos hidrópicos, y en la enfermedad HbH, fueron consistentes con la α- genes de globina se eliminan, lo que

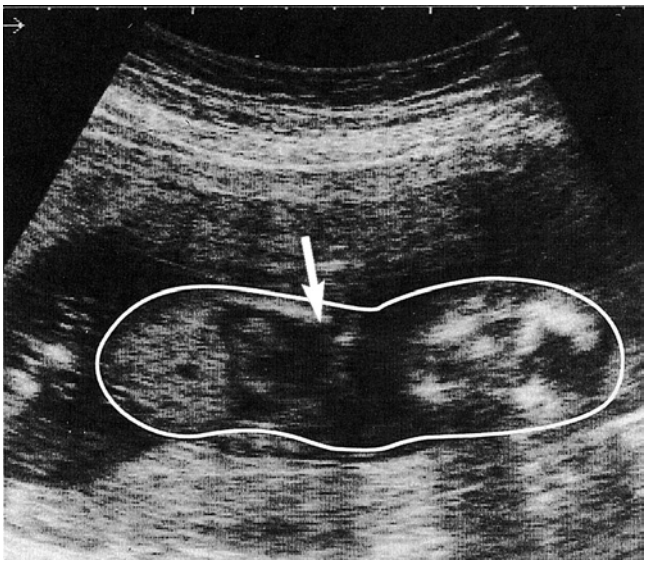


FIGURA 12.8 exploración ecográfica longitudinal de una sección coronal de la cabeza (*a la derecha)* y el tórax de un feto con hidropesía fetal a partir de la forma grave de α- talasemia, Hb Barts, mostrando un gran derrame pleural (*flecha). (Cortesía Sr. J. Camp- bell, Hospital de St. James, Leeds, Reino Unido).*

por la restricción de los estudios de mapeo se localizaron en el cromosoma 16p. Las diversas formas de α- talasemia son principalmente el resultado de deleciones de uno o más de estos genes estructurales (Figura 12.9 Se cree), y deleciones que han surgido como resultado de eventos de cruce desiguales en meiosis-más probable que ocurra cuando los genes con secuencias homólogas están en estrecha proximidad. El apoyo a esta hipótesis proviene de la constatación del otro producto de tal evento (es decir, los individuos con *Tres* α- globina genes estructurales situados en un cromosoma).

Estas observaciones resultaron en el reconocimiento de las otras dos formas más leves de α- talasemia que no están asociados con anemia y sólo puede ser detectado por el *transitorio* presencia de Hb Barts en los recién nacidos. Los estudios de mapeo de la α- región globina mostró que estas formas más leves de α- talasemia son debido a la deleción de uno o dos de la α- los genes de globina. De vez en cuando, mutaciones puntuales no deleción en el α- genes de globina, así como la 5 ' región transcripcional, se han encontrado para causar

α- talasemia.

Una excepción a esta clasificación de α- talasemias es la constante de un resorte variante de Hb, el nombre de la ciudad en los Estados Unidos de donde recibió el original del paciente. Esto fue detectado como una variante electroforética en una persona con enfermedad HbH. Hb Constant Spring es debido a un anormalmente largo α cadena resultante de una mutación en el codón de terminación normal en la posición 142 en el α- gen de la globina. Traducción de α- por lo tanto globina mRNA continúa hasta que se alcanza otro codón de terminación, lo que resulta en una anormalmente largo α- cadena de globina. el anormal α- molécula de globina mRNA también es inestable,

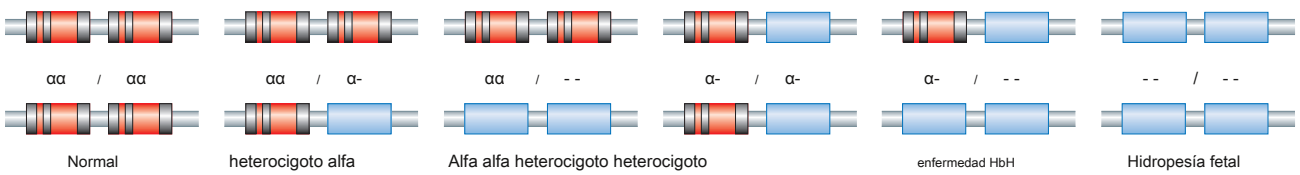


FIGURA 12.9 Estructura de la normal y borrado α- globina genes estructurales en las diversas formas de α- talasemia. (*Adaptado de Emery AEH 1984 Una introducción a DNA recombinante. John Wiley, Chichester).*

dando lugar a una deficiencia relativa de α cadenas y la presencia de la β- globina tetrámero, HbH.

β- talasemia

A estas alturas el lector deducir que esto es causado por *subproducción* del β- cadena de globina de la Hb. Produccion de β- cadenas de globina pueden ser reducidos (β +) o ausente (β_0). Los individuos homocigotos para β_0- mutaciones tienen talasemia anemia severa, dependiente de transfusiones. Aproximadamente 1: 1000 europeos del norte son β- portadores de talasemia y en el Reino Unido unos 20 bebés con β_0 talasemia nacen cada año, y aproximadamente 1.000 personas que viven con la enfermedad. Se estima que hay 214.000 portadores en Inglaterra, principalmente de origen chipriota, India, Pakistán, Bangladesh o China.

Base mutacional de β- talasemia

β- La talasemia es rara vez el resultado de la supresión de genes y secuenciación de ADN a menudo es necesario para determinar la patología molecular. En más de 100 mutaciones diferentes han sido demostrado que causa β- talasemia, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones y deleciones de pares de bases. Estos se producen dentro de ambas porciones codificantes y no codificantes del β- genes de globina, así como el 5 ' flanqueo región promotora, el 5 ' secuencias de tapado (pag. 15) Y la 3 ' secuencias de poliadenilación (pag. 15) (Figura 12.10). Las diversas mutaciones son a menudo únicos a ciertos grupos de la población y se puede considerar que entran en seis tipos funcionales principales.

mutaciones de transcripción. Las mutaciones en el 5 ' flanqueo caja TATA o la región promotora de la β- globina gen puede dar lugar a niveles reducidos de transcripción de la β- ARNm de la globina.

mutaciones de empalme de ARNm. Las mutaciones que implican el invariante 5 ' GT o 3 ' AG dinucleotides de los intrones en el β- gen de globina o las secuencias consenso de donantes o aceptores (pag. 15) Resultar en corte y empalme anormal con los consiguientes niveles reducidos de β- ARNm de la globina. El Mediterráneo más común β- mutación talasemia conduce a la creación de una nueva secuencia de sitio de dinucleótido AG aceptor de empalme en el primer intrón de la β- globina, la creación de un sitio de empalme 'críptico' (pag. 20). El sitio de empalme críptico compite con el sitio de empalme normal, que conduce a niveles reducidos de lo normal β- ARNm de la globina. Las mutaciones en las regiones codificantes de la β- globina región también puede conducir a sitios de empalme crípticos.

mutaciones señal de poliadenilación. Las mutaciones en el 3 ' final de la región no traducida del β- globina gen puede conducir a la pérdida de la señal para la escisión y poliadenilación del β- globina transcripción génica.

mutaciones de modificación de ARN. Las mutaciones en el 5 ' y 3 ' secuencias de ADN, que participan, respectivamente, en la nivelación y la poliadenilación (pag. 15) Del ARNm, puede dar lugar a un procesamiento anormal y el transporte de la β- globina ARNm al citoplasma, y los niveles de por lo tanto reducidos de traducción.

mutaciones de terminación de la cadena. Inserciones, deleciones y mutaciones puntuales todos pueden generar un codón sin sentido o de terminación de la cadena, dando lugar a la terminación prematura de la traducción de la β- ARNm de la globina. Por lo general, esto se traduce en un esquema acortado β- globina ARNm que es inestable y se degrada más rápidamente que conduce a niveles reducidos de traducción de un anormal β- globina.

mutaciones sin sentido. En raras ocasiones, las mutaciones sin sentido conducen a una gran inestabilidad β- globina (por ejemplo, Hb Indianapolis).

Aspectos clínicos de β- talasemia

Los niños con talasemia mayor, o 'anemia de Cooley', como era conocido originalmente, por lo general presente en la infancia con una anemia grave dependiente de transfusiones. A menos que transfundida adecuadamente, la expansión compensatoria de los resultados de la médula ósea en una cara de forma inusual y el cráneo (Figura 12.11). Las personas afectadas suelen murieron en la adolescencia o la adultez temprana de complicaciones derivadas de la sobrecarga de hierro por transfusiones repetidas. Sin embargo, el uso diario de medicamentos quelantes de hierro, tales como desferrioxamina, ha mejorado en gran medida su supervivencia a largo plazo.

Los individuos heterocigóticos para β- thalassemia- talasemia o talasemia menor -por lo general no tienen síntomas o signos, pero tienen un hipocrómica leve, anemia microcítica. Esto puede ser fácilmente confundida con una simple anemia por deficiencia de hierro.

δβ- talasemia

En este hemoglobinopatía, hay baja producción tanto de la δ y β cadenas. individuos homocigotos no producen δ- o β- cadenas de globina, que uno podría esperar para causar una enfermedad profunda. Sin embargo, tienen anemia leve solamente debido al aumento de la producción de γ cadenas, de tal manera que los niveles de HbF son mucho

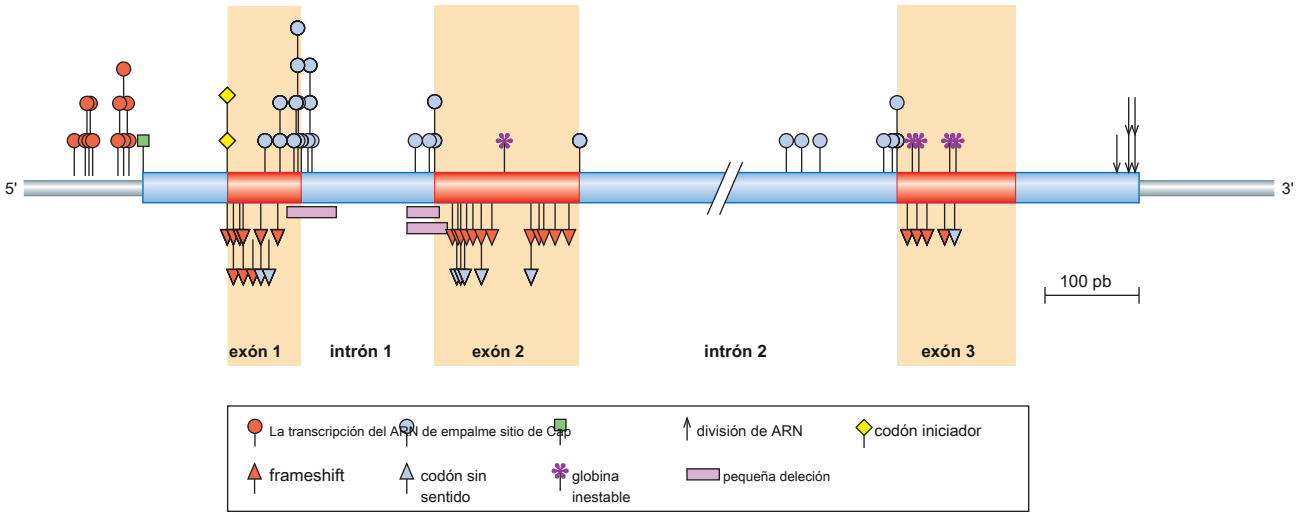


FIGURA 12.10 Localización y algunos de los tipos de mutación en el β- globina y la región flanqueante que resultan en β- talasemia.
(Adaptado de Orkin SH, Kazazian HH 1984 La mutación y polimorfismo de la humana β- globina gen y su ADN circundante. Annu Rev Genet. 18: 131-171)



FIGURA 12.11 Facies de un niño con β- talasemia que muestra la prominencia de la frente través de cambios en la forma del cráneo, como resultado de la hipertrofia de la médula ósea. (*Por cortesía del Dr. D. Norfolk, General Infirmary, Leeds, Reino Unido).*

mayor en comparación con el aumento compensatorio leve observada en β_0 talasemia.

Base mutacional de δβ- talasemia

La causa es extensas deleciones en el β- región de globina que implica la δ- y β- globina genes estructurales (Figura 12.12). Algunos grandes deleciones incluyen la A γ- gen de la globina de modo que sólo el G γ- cadena de globina se sintetiza.

La persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

persistencia hereditaria de la Hb fetal (HPFH), en el que la producción de HbF persiste en la infancia y más allá, se incluye en las talasemias. Por lo general, es una forma de δβ- talasemia en el que continuó γ- síntesis de la cadena compensa la falta de δ y β cadenas. HbF puede dar cuenta de 20% a 30% del total de Hb en los heterocigotos y 100% en los homocigotos. Los individuos son generalmente libres de síntomas.

Base mutacional de PHHF

Algunas formas de PHHF son debidas a deleciones del δ- y β- globina genes, mientras que las formas no de deleción pueden tener mutaciones puntuales en el 5 ' región flanqueante promotor de cualquiera de los G γ o A γ genes de globina cerca de las secuencias de la caja CAAT (pag. dieciséis), Que están implicados en el control de la expresión génica Hb.

Variación clínico de las hemoglobinopatías

La marcada heterogeneidad mutacional de β- talasemia significa que los individuos afectados son heterocigotos compuestos (a menudo pag. 71), Es decir, tienen diferentes mutaciones en su β- genes de globina, que conduce a un amplio espectro de severidad, incluyendo formas-intermedio **talasemia intermedia** -que requieren transfusiones menos frecuentes.

Ciertas áreas del mundo muestran una alta prevalencia de todas las hemoglobinopatías y, como era de esperar, los individuos pueden tener dos trastornos diferentes de la Hb. En el pasado, diagnósticos precisos fueron difíciles, pero la secuenciación de ADN ha ayudado en gran medida a resolver acertijos-por ejemplo, los individuos heterocigotos para HbS y β- talasemia (es decir, los heterocigotos compuestos). Ciertas combinaciones pueden dar lugar a una forma leve anteriormente explicada de lo que podría ser anticipado a ser una hemoglobinopatía severa. Por ejemplo, la deleción de uno o dos de la α- genes de globina en un homocigotos para la persona β- resultados talasemia en una enfermedad más leve porque hay menos de un desequilibrio en la producción de globina cadena. Del mismo modo, la presencia de una forma de HPFH en un homocigoto persona para β- talasemia o de células falciformes pueden contribuir a la mejora de la enfermedad como el aumento de la producción de γ- cadenas de globina compensa la deficiencia β- globina de producción en cadena. La gravedad relativa de los diferentes hemoglobinopatías homocigotas o heterocigotas compuestas se amablemente resume en una herramienta de evaluación del riesgo producido por la célula NHS falciformes y talasemia Programa de Detección (Figura 12.13).

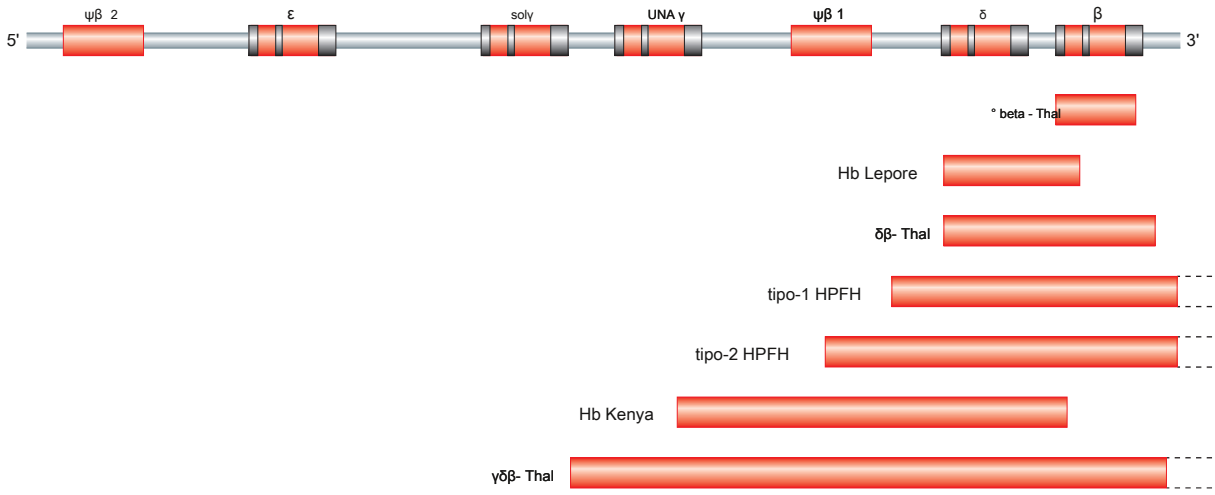


FIGURA 12.12 Algunas de las deleciones en el β- globina región que se traducen en algunas formas de talasemia y la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

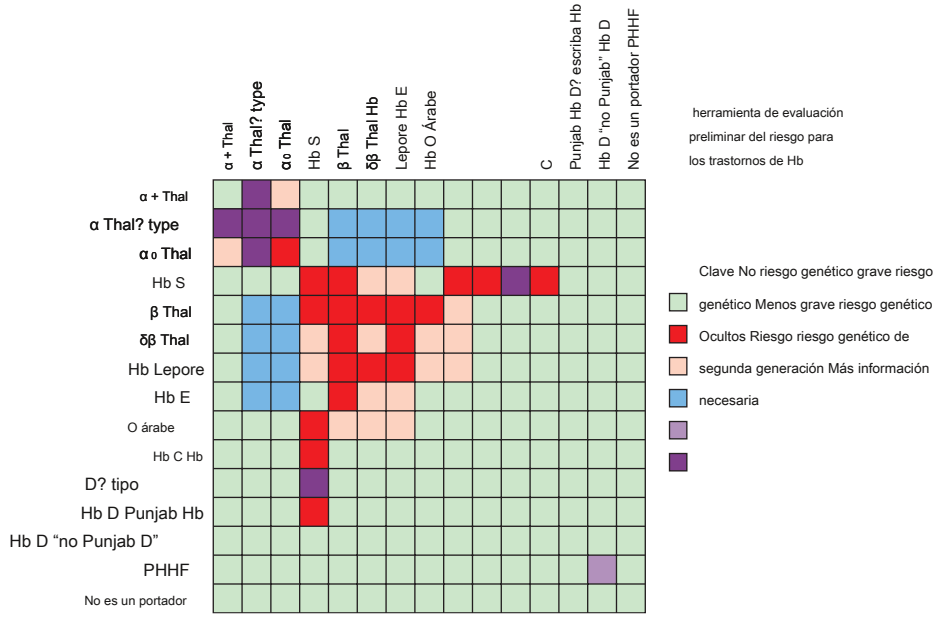


FIGURA 12.13 Una herramienta de hemoglobinopatía que representa la gravedad clínica esperada asociada con la ocurrencia de diferentes estados homocigotas o heterocigotas compuestas.

Screening prenatal y neonatal hemoglobinopatía

SC detección y la talasemia se introdujo en los recién nacidos en el Reino Unido en 2005, y en la mayoría de las zonas de detección prenatal está en marcha. El objetivo es el diagnóstico presintomático de los lactantes con hemoglobinopatías graves, de modo que el tratamiento temprano puede ser instituida y complicaciones a largo plazo reducen al mínimo. También se identifica el riesgo genético para futuros embarazos. Los programas también significan que las pruebas de los padres, cribado en cascada a través de la familia más amplia, y el asesoramiento genético, se pueden ofrecer cuando se identifica un bebé portador.

La decisión de realizar el examen prenatal es en algunas regiones guiadas por los resultados de un cuestionario en el origen étnico y la historia familiar se administra a la mujer embarazada. La selección inicial se lleva a cabo en un simple recuento sanguíneo completo, en busca de anemia (Hb <11 g / dl) y microcitosis MCH (media de hemoglobina corpuscular / 0 <27 pg). Estos resultados de electroforesis puntual por **cromatografía líquida de alto rendimiento, que se resumen en** Figura 12.14 **. Al igual que** con todas las de cribado, este programa tiene como objetivo reducir la carga del cuidado de la salud en el largo plazo y mejorar la calidad de vida.

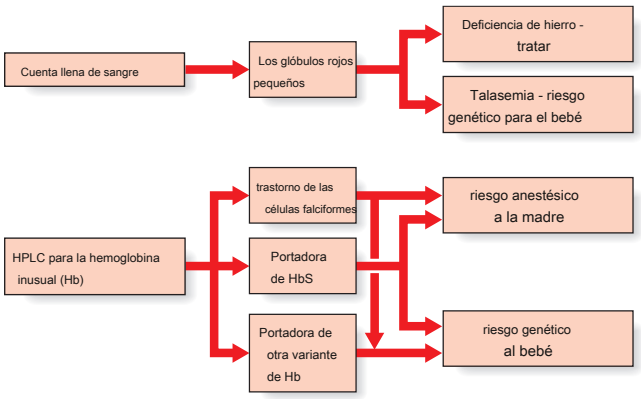


FIGURA 12.14 detección prenatal de hemoglobinopatías.

OTRAS LECTURAS

Cooley, la tuberculosis, Lee, P., 1925. Una serie de casos de esplenomegalia en niños con anemia y alteraciones óseas peculiares. Trans. A.m. Pediatr. Soc. 37, 29-40.

La descripción original de β- talasemia.

Giardine, B., Borg, J., Viena, E., et al., 2014. Las actualizaciones de la base de datos HbVar de variantes de hemoglobina humanos y mutaciones talasemia. Nucleic Acids Res. 42 (Database issue), D1063-D1069.

Una introducción útil a la base de datos HBVar.

Pauling, L., Itano, HA, Singer, SJ, Wells, IC, 1949. anemia de células falciformes, una enfermedad molecular. Ciencia 110, 543-548.

La primera enfermedad genética en la que se describía una base molecular, dando lugar a un Premio Nobel.

Sargento, GR, sargento, BE, 2001. Enfermedad de células falciformes, tercera ed. Oxford University Press, Oxford.

Excelente, el texto completo que abarque todos los aspectos de este importante trastorno.

Weatherall, DJ, Clegg, JB, 2008. Los síndromes de talasemia, cuarta ed. < onlinelibrary.wiley.com/book/10.1 **>** Copyright 2001 Blackwell Science Ltd.

Un texto autorizada y completa, disponible en línea.

Sitios Web

http://www.nhr.nhs.uk/ .

El Registro Nacional de hemoglobinopatías (NHR) es una base de datos de los pacientes con trastornos de glóbulos rojos (anemia de células falciformes y la talasemia mayor, principalmente) que viven en el Reino Unido. Varios informes útiles están disponibles en línea.

https://www.gov.uk/guidance/sickle-cell-and-thalassaemia-screening

- programa de visión general .

Una visión general del programa de detección de células falciformes y la talasemia NHS.

ELEMENTOS

1 La hemoglobina (Hb), la proteína presente en los glóbulos rojos responsable del transporte de oxígeno, es un tetrámero compuesto de dos pares diferentes de cadenas de polipéptidos y la molécula que contienen hierro, hemo.

2 Hb humana es heterogénea. Durante el desarrollo, se comprende una sucesión de diferentes cadenas de globina que se expresan diferencialmente durante, y la vida adulta embrionario, fetal (por ejemplo, $\alpha_2\varepsilon_2$, $\alpha_2\gamma_2$, $\alpha_2\delta_2$, $\alpha_2\beta_2$).

3 Los trastornos de Hb-las hemoglobinopatías-pueden ser divididos en dos grupos principales: los trastornos estructurales de Hb, tales como de células falciformes Hb (HbS), y trastornos de la producción, o la síntesis en las talasemias. El ex lata subdividirse por la forma en que interfieren con la normal *función* de Hb y / o los glóbulos rojos (por ejemplo, afinidad por el oxígeno anormal, anemia hemolítica). Este último se puede subdividir de acuerdo con la cual la cadena de globina se produce anormalmente (es decir, α-, β-, o δβ- talasemia).

4 Cribado de hemoglobinopatías se ha introducido en muchos países, no sólo en aquellas zonas con una alta prevalencia. Sin estas medidas la carga de la enfermedad sería mucho mayor; facilita la detección temprana y el tratamiento temprano reduce la morbilidad de las consecuencias a largo plazo, y en muchos lugares se acepta el diagnóstico prenatal de los trastornos graves.

C apítulo 1 3

Inmunogenética

descubrimiento de medicamentos, se mueve a

pasos poderosos, Saltó directamente pasado el resfriado

común

Y le dio a nosotros para subsistir.

PAM AYERS

Inmunidad

El sistema inmune nos defiende contra los ejércitos de microorganismos que, numéricamente, empequeñecen la población humana. Sin ella no podríamos sobrevivir y con el fin de entender los trastornos hereditarios de la inmunidad hay que mirar a los fundamentos de las bases genéticas de la inmunidad.

mecanismos de defensa inmune se pueden dividir en dos tipos principales: **inmunidad innata,** que incluye una serie de sistemas no específicos que no requieren o implican el contacto previo con el agente infeccioso, y **específica adquirida** o **Inmunidad adaptativa,** que implica una respuesta inmune a medida que se produce después de la exposición a un agente infeccioso. Ambos tipos pueden implicar **inmunidad humoral,** que combate las infecciones extracelulares, o **inmunidad mediada por células,** que combate las infecciones intracelulares.

Inmunidad innata

La primera simple defensa contra la infección es la barrera mecánica de la piel, que funciona la mayor parte del tiempo como una barrera impermeable pero, además, el pH ácido del sudor es inhibitorio para el crecimiento bacteriano. Las membranas mucosas se alinean los tractos respiratorio y gastrointestinal, y el tracto respiratorio está protegido por movimiento ciliar. Otros fluidos corporales contienen una variedad de agentes bactericidas, tales como lisozimas en las lágrimas. Si un organismo tiene éxito en invadir el cuerpo, un sistema inmune sano reacciona inmediatamente al reconocer el intruso extranjero y una cadena de respuesta se activa.

Cell-mediada por inmunidad innata

fagocitosis

Hay dos tipos principales de células pasan al ataque cuando un microorganismo extranjera invade-macrófagos y neutrófilos. Los macrófagos son la forma madura de monocitos que migran a los tejidos y se producen principalmente en torno a la membrana basal de los vasos sanguíneos en el tejido conectivo, pulmón, hígado circulante, y el revestimiento de los sinusoides del bazo y de los senos medulares de los ganglios linfáticos. Se cree que juegan un papel clave en la orquestación de tanto las respuestas innata y adaptativa, y pueden reconocer los microorganismos invasores a través de receptores de la superficie capaces de distinguir entre lo propio y patógeno. El reconocimiento de la material extraño conduce a la fagocitosis por los macrófagos, seguido rápidamente por los neutrófilos reclutados de la circulación durante el proceso inflamatorio. la activación del macrófago desencadena el proceso inflamatorio a través de la liberación de mediadores inflamatorios. El organismo invasor es destruido por fusión con gránulos intracelulares de la fagocito y la exposición a la acción de peróxido de **hidrógeno, radicales hidroxilo, y óxido nitroso** (Figura 13.1).

El Toll-like receptor Camino

Un componente clave de la inmunidad mediada por células es la **receptor Toll-like (TLR)** camino. TLRs se conservan receptores transmembrana, que en la fruta embriones de mosca juegan un papel crítico en el desarrollo dorsal-ventral. Sin embargo, sus homólogos de mamíferos funcionan en las respuestas inmunes **innatas y reconocimiento microbiana (en adultos *Drosophila melanogaster,* la vía es** responsable de la formación de péptidos antimicrobianos) y pertenecen a la interleucina-1 / TLR superfamilia. La superfamilia tiene dos subgrupos basados en las características extracelulares del receptor, es decir, si poseen un dominio de immunoglobulinlike o repeticiones ricas en leucina. TLR típicamente tienen repeticiones ricas en leucina extracelulares.

Hay 10 TLRs en el hombre, siendo responsable del reconocimiento de un conjunto específico de patrones moleculares asociados a patógenos cada receptor. TLR2 se ha caracterizado bien y tiene un papel esencial en la detección de patógenos invasores, reconociendo peptidoglicanos y lipoproteínas asociadas a bacterias gram-positivas, así como una serie de otros ligandos microbianos y endógenos. La función primaria de TLR2 es por lo tanto mediada lipoproteína

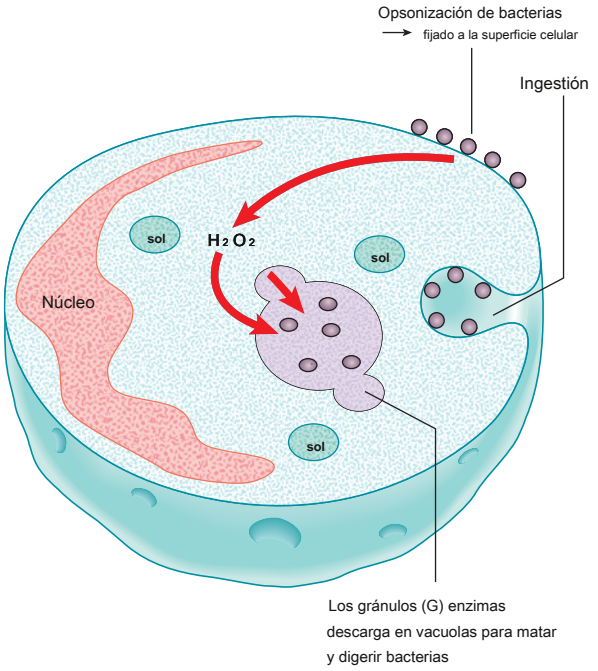


FIGURA 13.1 Fagocitosis y las vías de señalización implicadas en la muerte celular de los microorganismos intra.

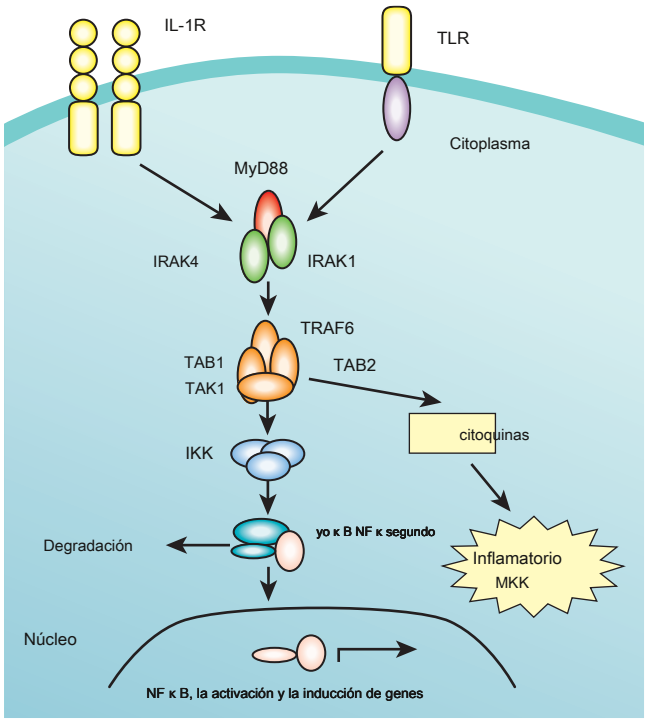


FIGURA 13.2 El receptor de tipo Toll (TLR) y las vías de la interleucina-1 receptor (IL-1R), que comparten muchas de las mismas teins pro. La activación de TLR2 y otros TLRs, a través de NF κ B, la activación y la inducción de genes, conduce a la maduración de células dendríticas, la regulación positiva de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas co-estimuladoras, y la producción de citoquinas inmuno-estimuladoras. *IKK,* I kappa quinasa; *yo κ SEGUNDO,* NF κ inhibidor de B; *IRAK,* IL-1R proteínas quinasas asociadas; *MKK,* MAP quinasas; *MyD88,* molécula adaptadora; *TAB1,* proteína 1 TAK1 vinculante; *TAB2,* proteína 2 de unión a TAK1; *TAK1,* factor de crecimiento transformante β quinasa activado; *TRAF6,* factor de necrosis tumoral factor de 6 asociada al receptor.

de señalización, y la activación de la vía por el reconocimiento de sus ligando da como resultado la activación del factor de transcripción NF κ B, que a su vez resulta en el aumento de la expresión de moléculas co-estimuladoras y citoquinas inflamatorias (Figura 13.2). Estas citocinas ayudan a mediar en la migración de las células dendríticas a partir de tejido infectado a los ganglios linfáticos, donde se pueden encontrar y activar los leucocitos involucrados en la respuesta inmune adaptativa. Las vías de señalización utilizadas por los TLRs comparten vía de muchas de las mismas proteínas como el receptor de la interleucina-1 (IL-1R) (Figura 13.2). La activación de TLR conduce al reclutamiento de la MyD88 (esto se conoce a veces como la vía dependiente de MyD88) que media en la interacción entre IL-1R quinasas asociadas 1 y 4 (IRAK1 y IRAK4).

La activación de la vía Toll tiene varios efectos importantes en la inducción de la inmunidad innata. Estos efectos incluyen la producción de citocinas y quimiocinas, incluyendo IL-1, IL-6, y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), que tienen efectos locales en que contiene la infección y efectos sistémicos con la generación de la fiebre y la inducción de respuestas de fase aguda, incluyendo la producción de la proteína C-reactiva. Una condición médica importante relacionado con la vía de peaje es **shock séptico,**

como la activación de la vía de peaje por ciertos ligandos induce la liberación sistémica de TNF α. También hay importantes consecuencias con la salud que resultan de *TLR2* La deficiencia o mutación. *TLR2* ratones deficientes son susceptibles a la infección por bacterias Gram-positivas, así como la meningitis de *Steotococos neumonia.*

Matar extracelular

Virally células infectadas pueden morir por linfocitos granulares grandes, conocidos como **natural killer (NK).** Estos tienen receptores de unión a carbohidratos en su superficie celular que reconocen glicoproteínas de alto peso molecular expresados en la superficie de la célula infectada como resultado del virus de hacerse cargo de las funciones replicativas celulares. Las células NK juegan un papel temprano en las infecciones virales y son activados por las citocinas de los macrófagos. Reconocen células infectadas por virus a través de cambios, ya sea en glicoproteínas o en la expresión de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase 1 en células huésped infectadas por virus. La unión a los resultados células infectadas en la liberación de un número de agentes, que a su vez resulta en el daño a la membrana de la célula infectada, lo que lleva a la muerte celular.

Humoral inmunidad innata

Varios factores solubles están implicados en la inmunidad innata; que ayudan a minimizar la lesión del tejido mediante la limitación de la propagación de microorganismos infecciosos. Estos se llaman el **proteínas de fase aguda** e incluyen la proteína C reactiva, proteínas de unión a manosa, y el componente P amiloide del suero. Los dos primeros acto facilitando la unión de uno de los componentes del complemento, C3b, a la superficie del microorganismo, que se convierte opsonizado (hecho listo) para la adherencia a los fagocitos, mientras que el último se une enzimas lisosomales a los tejidos conectivos. Además, las células infectadas por el virus sintetizan y secretan interferón α e interferón β, que tienen un papel en la promoción de la respuesta celular a la infección viral por la activación de células NK y la regulación positiva de la clase I. MHC Además, interferón interfiere con la replicación viral mediante la reducción de ARN mensajero estabilidad (ARNm) e interferir con la traducción.

Complemento

El sistema del complemento es un complejo de 20 o más proteínas del plasma que cooperan para atacar a los patógenos extracelulares. Aunque el papel crítico del sistema es de opsonizar patógenos, también recluta células inflamatorias y mata a los patógenos directamente a través de los complejos de ataque a la membrana. El sistema del complemento se puede activar a través de tres vías: la vía clásica, la vía alternativa, y la mannosebinding lectina (MBL) vía (ver Figura 13.3). nomenclatura del complemento, como tantas otras cosas en la inmunología, puede ser confuso. Cada componente se designa con la letra

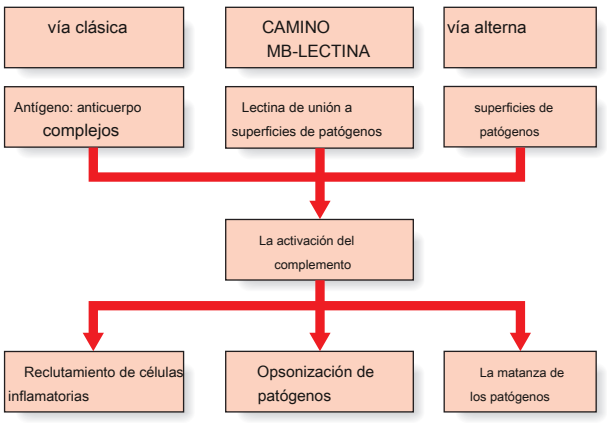


FIGURA 13.3 Las vías clásicas y alternativas de activación com- plemento. Las principales funciones del complemento son el reclutamiento de células inflamatorias, opsonización de patógenos, y la matanza de los patógenos. *MEGABYTE,* manosa vinculante.

C, seguido de un número. Pero estaban numeradas en el orden de su descubrimiento en lugar de la secuencia de reacciones. La secuencia de reacción es C1, C4, C3, C5, C6, C7, C8 y C9. El producto de cada reacción de escisión es designado por las letras, el fragmento más grande ser 'b' (b = grande), y el fragmento más pequeño 'a'. En la vía de la lectina, MBL en la sangre se une a otra proteína, una serina proteasa llamada asociada a MBL serina proteasa (MASP). Cuando MBL se une a su diana (por ejemplo, manosa en la superficie de una bacteria), las funciones de la proteína MASP como una convertasa de clip de C3 en C3a y C3b. C3 es abundante en la sangre, por lo que esto sucede de manera muy eficiente. Los otros dos vías del complemento también convergen hacia la convertasa C3, que escinde C3. C3a mediador de la inflamación, mientras que C3b se une a la superficie de patógenos, recubriéndolo y actuando como una opsonina. Figura 13.4):

1. opsonización: C3b y C4b son opsoninas que organismos extraños capa, que mejoran en gran medida sus fagocitosis-fagocitos tienen receptores que reconocen proteínas del complemento unidas a un patógeno.

2. Inflamación: C5a, así como C4a y C3a, son activadores inflamatorias que inducen la permeabilidad vascular, y reclutan y activan los fagocitos.

3. Lisis: C5b se une y recluta a C6 y C7, formando eventualmente la **complejo de ataque de membrana (** MAC), C5b678, que cataliza la polimerización de la C9 componente final, formando un poro transmembrana de diámetro aproximadamente 10 nm, y la lisis celular.

4. aclaramiento de complejo inmune: Complemento tiene un papel crítico en la eliminación de los complejos inmunes de la circulación. El complejo inmune se une C4b y C3b, que luego se une a los receptores en las células rojas de la sangre y los complejos son transportados al hígado y el bazo, donde los complejos se dan hasta fagocitos para su destrucción. Hay consecuencias clínicas relacionadas con mutaciones en los genes de estas vías. La frecuencia de las mutaciones del

MBL2 gen en la población general puede ser de 5% a 10%. Aunque la mayoría de los individuos con deficiencia de MBL a partir de mutaciones y polimorfismos del promotor de *MBL2* son saludables, existe un mayor riesgo, la gravedad y la frecuencia de infecciones y autoinmunidad, como se informa en los recién nacidos con infección recurrente de las vías respiratorias, otitis media, y diarrea crónica.

La inmunidad específica adquirida

Muchos microorganismos infecciosos han, a través de mutación y presiones selectivas, desarrollado estrategias para superar o evadir los mecanismos asociados con la inmunidad innata. Hay una necesidad, por lo tanto, para ser capaz de generar la inmunidad adquirida o adaptativa específica. Esto puede, como con la inmunidad innata, ser separada en ambos procesos humorales y mediadas por células.

Humoral inmunidad específica adquirida

Los principales mediadores de la inmunidad adquirida específica humoral son inmunoglobulinas, o anticuerpos. Los anticuerpos son capaces de reconocer y unirse a los antígenos de superficie de microorganismos que infectan,

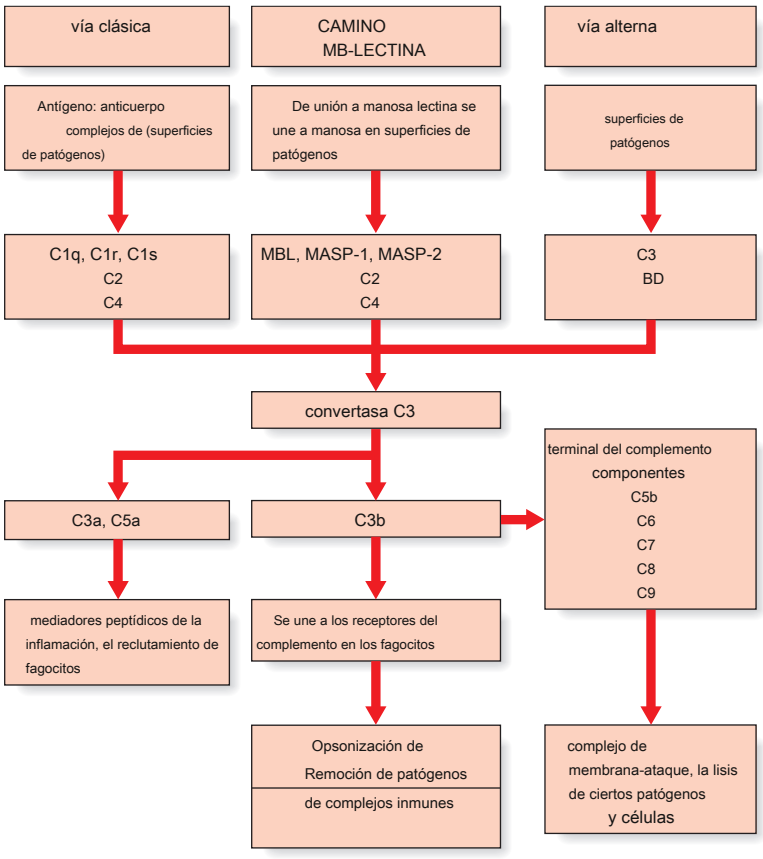


FIGURA 13.4 Visión general de los principales componentes y acciones efectoras del complemento. Tenga en cuenta que la vía MBL consiste en la proteína MBL, MASP-1, MASP-2, C4, y C2. MASP actúa como una convertasa C3, creando un fragmento C3b de C3. C3b se une a la superficie de patógenos y se une a los receptores de los fagocitos, que conduce a la opsonización. C3b también puede combinarse con otras proteínas en la superficie de patógenos y formar un complejo de ataque de membrana.

conduce a la activación de los fagocitos y el inicio de la **vía clásica del complemento, lo que resulta en la generación de la MAC (véase Figura 13.4) Y otras funciones complemento efectoras. La exposición a un antígeno da como** resultado específicas en la proliferación clonal de una pequeña ('B') de linfocitos derivados de la médula ósea, que resulta en células productoras de anticuerpos maduros, o

Células de plasma.

Los linfocitos que producen anticuerpos expresan copias de la inmunoglobulina (Ig) para el que el código en su superficie, que actúa como un receptor de superficie para el antígeno. La unión del antígeno, en conjunción con otros MASP, resulta en la transducción de señales que conduce a la expansión clonal y la producción de **anticuerpos. los respuesta primaria es la producción de IgM, seguido de IgG.** Re-exposición a los mismos resultados de antígeno en una respuesta más rápida y los niveles de anticuerpos mejoradas, que es el

respuesta secundaria, que asciende al antígeno-específica memoria inmunológica.

inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas, o anticuerpos, son una de las clases principales de proteína de suero. Su función, tanto en el reconocimiento de la variabilidad antigénica y en actividades efectoras, se reveló primero por el estudio de su estructura, y después por análisis de ADN.

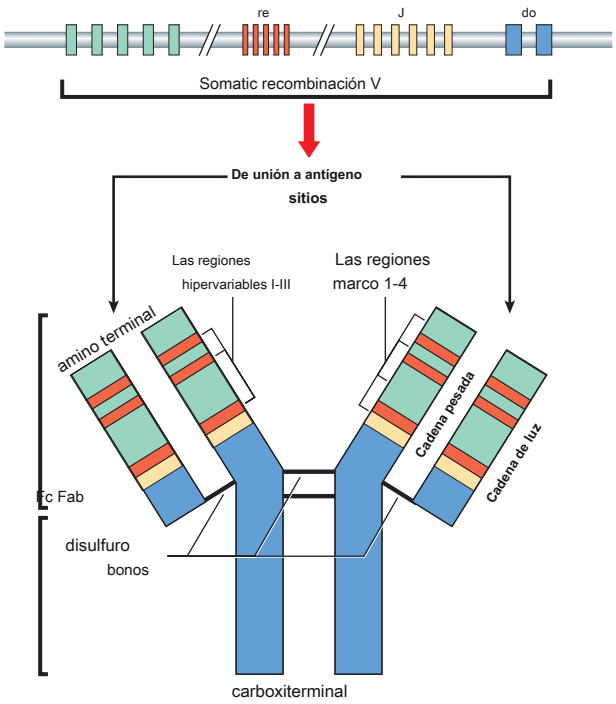


FIGURA 13.5 Modelo de la estructura de molécula de anticuerpo.

Estructura de inmunoglobulina

La papaína, una enzima proteolítica, divide la molécula de inmunoglobulina en tres fragmentos. Dos de los fragmentos son similares, conteniendo cada uno un sitio de anticuerpo capaz de combinarse con un antígeno específico y por lo tanto se hace **referencia como la antígeno-fragmento de unión o Fab. El tercer fragmento puede ser cristalizado y fue llamado fc, y este componente determina las funciones secundarias** biológicas de anticuerpos, la unión del complemento y receptores de Fc en diferentes tipos de células implicadas en la respuesta inmune.

La molécula de inmunoglobulina se compone de cuatro cadenas polipeptídicas-dos 'luz' (L) y dos 'pesado' (H) -de aproximadamente 220 y 440 aminoácidos de longitud, respectivamente. Ellos se mantienen juntas en forma de Y por enlaces disulfuro e interacciones no covalentes. Cada fragmento Fab se compone de cadenas L unido a la parte amino-terminal de las cadenas H, mientras que cada fragmento Fc se compone solamente de la porción **carboxiterminal de las cadenas H (Figura 13.5).**

Inmunoglobulina isotipos, subclases y Idiotipos

Hay cinco tipos diferentes de cadena pesada, designados respectivamente como γ, μ, α, δ, y ε, cada uno de los cinco principales clases de anticuerpos, la isotipos -IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, **respectivamente. Las cadenas L son de dos tipos-kappa (κ) o lambda (λ), y esto** ocurre en todas las cinco clases de anticuerpos, pero sólo un tipo se produce en **cada anticuerpo individual. Por lo tanto, la fórmula molecular para IgG es $\lambda_2 \gamma_2$ o $\kappa_2 \gamma_2$.** Las características de las distintas clases de anticuerpos se describen en Tabla 13.1 . **Además, hay cuatro IgG subclases -IgG1, IgG2, IgG3, y IgG4-y dos** subclases IgA1-IgA e IgA2-que difieren en su secuencia y enlaces disulfuro entre cadenas de aminoácidos. moléculas de anticuerpo individuales que **reconocen antígenos específicos se conocen como idiotipos.**

inmunoglobulina Alotipos

Las cinco clases de inmunoglobulinas se producen en todos los individuos normales, pero las **variantes alélicas, o lo que se conoce como anticuerpo alotipos una de estas clases, también han sido identificados. Estos son los *gm*** **sistema asociado con la cadena pesada de IgG, la *A.m* sistema asociado con la cadena pesada de IgA, la *km* y *inv* sistemas asociados con la κ cadena ligera, la *Onz* sistema para la λ cadena ligera y la *em* alotipo para la cadena pesada de IgE. Los** sistemas de GM y KM son independientes el uno del otro y son polimórficos (pag. 88), Las frecuencias de los diferentes alelos que varían en diferentes grupos étnicos.

Tabla 13.1 Clases de inmunoglobulina humana (Ig)

Clase	Mol. en peso (Da)	Suero Concentración (mg / ml)	Actividad de anticuerpos	Fijación del complemento	La transferencia placentaria
IgG	150.000	8-16	Se une a microorganismos y neutraliza las toxinas bacterianas	+	+
IgM	900.000	0,5-2	Producido en la respuesta inmune temprana, especialmente en la bacteriemia	+	-
IgA	160.000	1.4-4	Protector de superficies mucosas	+	-
IgD	185.000	0-0,4	En la superficie celular de linfocitos, que participan en el control de la activación y la supresión	-	-
IgE	200.000	Rastro	En las reacciones parásitas y alérgicas	-	-

Generación de Diversidad de Anticuerpos

Podría parecer paradójico para una sola molécula de proteína a presentar suficiente heterogeneidad estructural tener especificidad para un gran número de diferentes antígenos. Las diferentes combinaciones de cadenas H y L pueden, hasta cierto punto, dar cuenta de esta diversidad. Sería, sin embargo, requieren miles de genes estructurales para cada tipo de cadena para proporcionar suficiente variabilidad para el gran número de anticuerpos producidos en respuesta a la número igualmente grande de antígenos a los que las personas pueden estar expuestas. Nuestra comprensión inicial de cómo funciona este vino de personas con una enfermedad maligna de células-productora de anticuerpos

mieloma múltiple.

Mieloma múltiple

Las personas con mieloma múltiple hacen una o monoclonales especies de anticuerpos en gran abundancia, que en una proporción de pacientes que se detecta en la orina. **Esto se conoce como proteína de Bence Jones y se compone de cadenas de** anticuerpo L. Los extremos aminoterminales de esta molécula de proteína en diferentes pacientes son muy variables en secuencia, mientras que los extremos carboxi-terminal **son relativamente constantes. Estos se llaman el variable (V) y**

constante (C) regiones, respectivamente. Sin embargo, las regiones V de diferentes proteínas de mieloma muestran cuatro regiones que varían poco de un anticuerpo a otro, conocidos como **regiones marco** (FR 1-4), y tres regiones marcadamente variables intercaladas entre estos, conocido como **regiones hipervariables (** HV I-III) (ver Figura 13.5).

Estudios de ADN de diversidad de anticuerpos

En 1965 Dreyer y Bennett propusieron que un anticuerpo podría estar codificado por genes " separados en las células de la línea germinal que se someten a reordenación o, como se denominan ella, 'aleatorización', en el desarrollo de linfocitos. La comparación de los mapas de restricción de los segmentos de ADN que codifican para las regiones C y V de la **inmunoglobulina λ cadenas ligeras en células embrionarias y productoras de anticuerpos** revelaron que estaban muy separados en la primera, pero muy juntas en el segundo. El análisis detallado reveló que los segmentos de ADN que codifican las regiones V y C de la cadena ligera están separados por unos 1500 pares de bases (pb) en las células productoras de anticuerpos. El segmento de ADN intermedio se encontró para codificar una

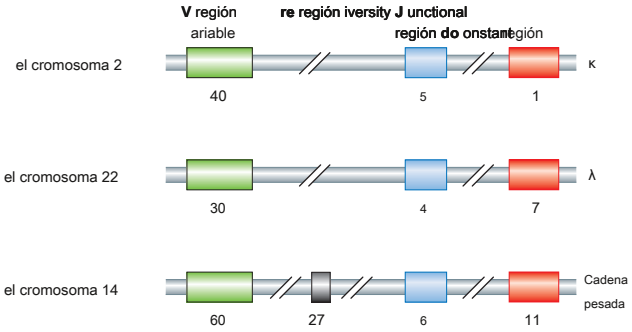


FIGURA 13.6 Estimación del número de los diversos segmentos de ADN que codifica para la κ, λ, y varias cadenas pesadas.

molécula de anticuerpo. El ADN segmentos para las diversas partes de las cadenas de anticuerpo en estos cromosomas de codificación están separados por ADN que es no codificante. acontecimientos de recombinación somáticas que participan en la producción de anticuerpos implican secuencias señal de recombinación conservados cortos que flanquean cada segmento **de ADN de la línea germinal (** Figura 13.7 **). Además diversidad se produce mediante corte y** empalme de ARNm variables en la unión V-J en el procesamiento del ARN y por mutación somática de los genes de anticuerpos. Estos mecanismos representan fácilmente para la diversidad de anticuerpos se ve en la naturaleza, aunque cómo se seleccionan los segmentos de ADN particulares para producir un anticuerpo a un antígeno específico no está completamente resuelto.

El cambio de clase de anticuerpos

Hay un interruptor normal de clase de anticuerpo producido por las células B en la continua, o aún más, la exposición a antígeno de IgM, la clase inicial de anticuerpo **producido en respuesta a la exposición a un antígeno, para IgA o IgG. Esta el cambio de clase conserven la especificidad del anticuerpo para el mismo antígeno. Análisis de** cambio de clase en una población de células derivadas de una sola célula B ha demostrado que ambas clases de anticuerpos tienen los mismos sitios de unión al antígeno, que tiene la misma región V pero que difieren sólo en su región C. El cambio de clase se produce por un evento de recombinación somática que implica segmentos de ADN, S señalado (para la conmutación), que conducen a formación de bucle y la supresión de la intervención

de unión (J) región inmediatamente adyacente a la región V de la cadena ligera. los κ -Cadena L fue demostrado tener la misma estructura. Clonación y secuenciación del ADN de los genes de cadena H en las células de la línea germinal revelado que tienen una cuarta región, llamado **de diversidad (D),** entre las regiones J V y.

No se estima que hay unos 60 diferentes segmentos de ADN que codifican para **la región V de la cadena H, 40 para la región V de la κ De la cadena L, y 30 para la λ L-cadena** de región V. Seis funcional código segmentos de ADN para la región J de la cadena **H, cinco para la región J de la κ De la cadena L, y cuatro para la región J de la**

λ -Cadena L. Un solo códigos de segmento de ADN para la región C de la κ -Cadena L, siete para la región C de la λ L-cadena y 11 funcional código segmentos de ADN para la región C de las diferentes clases de H-cadena. También hay 27 segmentos **funcionales de ADN que codifican para la región D de la cadena H (** Figura 13.6 **). Las** regiones genómicas en cuestión también contienen un gran número de secuencias de **ADN no expresados o pseudogenes (** pag. 12 **).**

Reordenamiento de genes de anticuerpos

Los genes para la κ y λ Cadenas L y las cadenas H están situados en los cromosomas 2, 22 y 14, respectivamente. Sólo uno de cada uno de los tipos pertinentes de segmento de ADN se expresa en cualquier sola

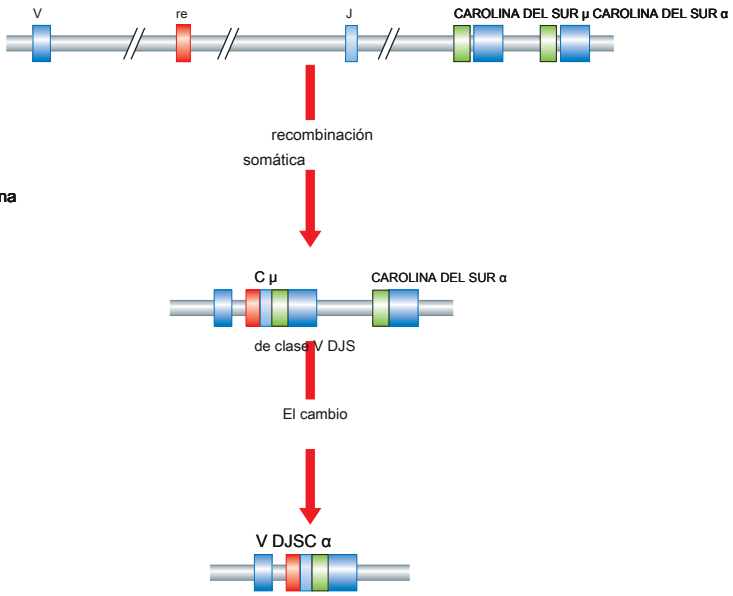


FIGURA 13.7 Inmunoglobulina gen de cadena pesada ment rearrange- y el cambio de clase.

DNA. El resultado es eliminar la codificación segmento de ADN para la región C de la cadena H de la molécula de IgM, y para llevar el segmento de gen que codifica la región C de la nueva clase de H-cadena adyacente al segmento que codifica la región V (ver Figura 13.7).

La superfamilia de genes de inmunoglobulinas

Varias otras moléculas implicadas en la respuesta inmune se han demostrado tener homología estructural y la secuencia de ADN para las inmunoglobulinas. Esto implica una secuencia de ácido 110-amino caracterizado por un puente disulfuro colocado en **posición central que estabiliza una serie de antiparalela β hebras en un 'pliegue anticuerpo'. Este grupo de moléculas estructuralmente similares ha sido llamado el superfamilia de las inmunoglobulinas (** pag. 12 **). Consta de ocho familias de múltiples genes que, además de la κ y λ Cadenas L y diferentes clases de cadena H, incluyen las cadenas del receptor de células T (** pag. 12 **), la clase I y II del MHC, o antígenos de leucocitos humanos (HLA) (** pag. 170 **). Otras moléculas en este grupo incluyen las de células T** CD4 y CD8 receptores de superficie celular, que cooperan con los receptores de células T en el reconocimiento del antígeno, y las moléculas de adhesión intercelular-1, -2 y -3, que están involucrados en leucocitos endotelial adhesión y extravasación, la activación de células T, y homing de células T.

Ingeniería de anticuerpos

A principios del siglo 20, Paul Ehrlich propuso la idea de la 'magia bullet'-la esperanza de que algún día podría ser un compuesto que sería atacar selectivamente a un organismo que causan enfermedades. Hoy tenemos anticuerpos monoclonales (mAb) y, para casi cualquier sustancia, es posible crear un anticuerpo específico que se une dicha sustancia. Los anticuerpos monoclonales son los mismos porque están hechas por un tipo de célula inmune que son todos clones de una célula parental única.

En la década de 1970 se descubrió que el cáncer de células B, mieloma múltiple, **produjo un solo tipo de anticuerpo-a paraproteína.** Esto facilitó el estudio de la estructura de los anticuerpos, pero no fue posible producir anticuerpos idénticos específicos para un antígeno dado. Las células de mieloma no pueden crecer, ya que carecen de hipoxantina-guanina-fosforribosil, que es necesaria para la replicación del ADN. Típicamente, mAb se producen por método células de mieloma con células de bazo de un ratón (o conejo) que se ha inmunizado con el antígeno deseado. A continuación, se cultivan en medio que es selectivo para estos híbridos-El bazo asociadas celular suministros hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa y el mieloma tiene propiedades inmortales porque es una célula de cáncer. La mezcla de células se diluye y clones cultiva a partir de células parentales individuales. Los anticuerpos secretados por los diferentes clones se ensayan para determinar su capacidad para unirse al antígeno, y los más sanos clon seleccionado para uso futuro.

Para superar el problema de la purificación, las tecnologías de ADN recombinante se han utilizado desde la década de 1980. ADN que codifica la porción de unión de mAb de ratón se fusiona con el ADN que produce el anticuerpo humano. cultivo de células de mamífero se utiliza entonces para expresar este ADN, la producción de anticuerpos quiméricos. El objetivo, por supuesto, es crear 'completamente humano' mAb, que ha tenido un éxito en anticuerpos de fagos generadas 'de visualización-' y ratones que se han modificado genéticamente para producir anticuerpos más parecidos a los humanos.

mAb específico ahora se han desarrollado y aprobado para el tratamiento de cáncer, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias las enfermedades, la degeneración macular y el rechazo de trasplantes, entre otros. Un **mAb que inhibe TNF α tiene aplicaciones en la artritis reumatoide, la enfermedad de** Crohn, y colitis ulcerosa; uno que inhibe la IL-2 en células T activadas se utiliza en la prevención del rechazo de los riñones trasplantados, y otro inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular con un papel en la terapia del cáncer antiangiogénica.

Mediada por células específica de la inmunidad adquirida

Ciertos microorganismos, virus y parásitos viven dentro de células huésped. Como resultado, una forma separada de la inmunidad adquirida específica ha desarrollado para combatir las infecciones intracelulares que implican linfocitos diferenciados y urado en el timo, de ahí **células T.** los linfocitos T se han especializado receptores en la superficie celular, conocido como **receptores de antígenos de superficie de células T,** que en conjunción con el MHC en la superficie celular de la célula infectada resultado en la implicación de los diferentes **subconjuntos de células T, cada uno con una distinta FunciÃ³n- Las células T helper y células T citotóxicas.** La batalla contra las infecciones intracelulares es una respuesta cooperativa, coordinada a partir de estos componentes separados del sistema inmunológico, lo que lleva **a la muerte de la célula infectada (** Figura 13.8 **).**

T-Cell Surface Receptor de Antígeno

células T expresan en su superficie un receptor de antígeno, que los distingue de otros tipos de linfocitos, tales como células B y células NK. El antígeno consiste en dos cadenas de polipéptidos diferentes, unidos por un puente disulfuro, que ambos contienen dos dominios similares a inmunoglobulina, una que es relativamente invariante en la estructura, la otra muy variables como la porción Fab

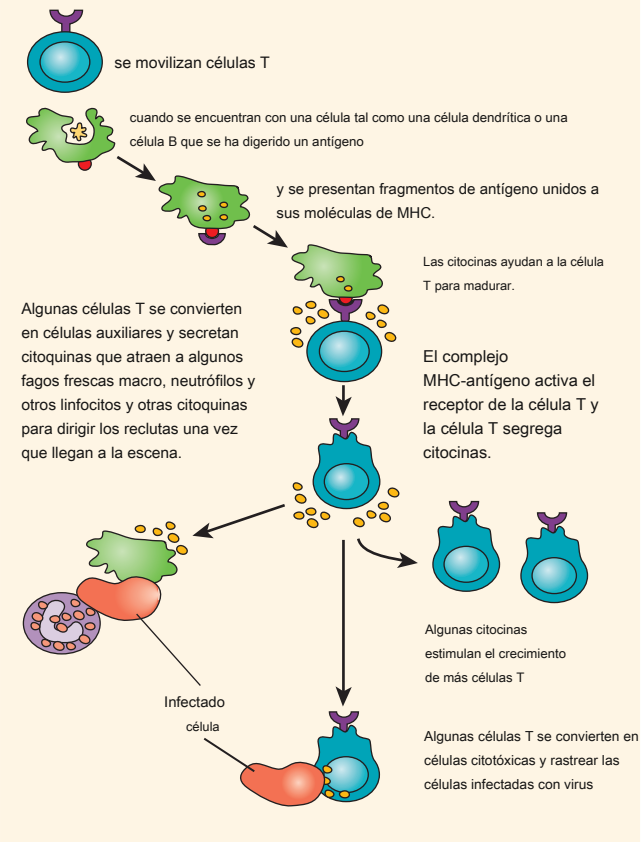


FIGURA 13.8 las células T y la respuesta cooperativa que resulta en la muerte de una célula infectada. *MHC,* Complejo mayor de histocompatibilidad.

de una inmunoglobulina. La diversidad de receptores de células T necesarias para el reconocimiento de la gama de la variación antigénica que puede ocurrir es generado por un proceso similar a la observada con las inmunoglobulinas. Reordenación de variable (V), de diversidad (D), de unión (J), y de ADN constante (C) segmentos durante la maduración de células T, a través de un mecanismo de recombinación similar a como se produce en las células B, los resultados en una secuencia VDJ contiguo. La unión del antígeno al receptor de células T, en conjunción con un complejo asociado de péptidos transmembrana, los resultados en la señalización de la célula para diferenciar y dividir.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad

El MHC desempeña un papel central en el sistema inmunológico. Su papel es unir péptidos antigénicos procesados intracelularmente y presentar este material en la superficie celular, con moléculas co-estimuladoras, donde pueden ser reconocidos por células T. las moléculas MHC se dan en tres clases: clase I se producen en prácticamente todas las células y es responsable de presentar las células T citotóxicas; clase II se produce en las células B y los macrófagos y están involucrados en la señalización de células T cooperadoras para presentar más células B y los macrófagos; y las moléculas de clase no clásica III incluyen un número de otras proteínas con una variedad de otras funciones inmunológicas. Estos últimos incluyen mediadores inflamatorios tales como el TNF, las proteínas de choque térmico, y los diversos componentes del complemento.

Análisis estructural de clase I y moléculas de MHC II ellos revelan ser heterodímeros con homología a la inmunoglobulina. Los genes que codifican para la clase I (A, B, C, E, F, y G), clase II (DR, DQ y DP) y de clase III moléculas de MHC, o lo que es también conocido como el antígeno leucocitario humano (sistema HLA), se localiza en el cromosoma 6.

Trasplante de Genética

El trasplante de órganos se ha convertido en rutina en la medicina clínica y, con la excepción de los trasplantes de córnea y hueso, el éxito depende del grado de similitud antigénica entre donante y receptor. Cuanto más cerca de la similitud, mayor es la probabilidad de que el órgano o tejido trasplantado (la **homoinjerto),**

serán aceptadas en lugar de rechazados. el rechazo del homoinjerto no se produce entre los gemelos idénticos o entre los gemelos no idénticos, donde se ha mezclado de las circulaciones placentarias antes del nacimiento (pag. 40). En todos los demás casos, la similitud antigénica del donante y el receptor tiene que ser evaluada mediante el ensayo con antisueros adecuado o anticuerpos monoclonales para los antígenos en los tejidos donantes y receptores. Estos eran conocidos originalmente como antígenos de trasplante pero ahora se sabe que son un resultado de la MHC. Como regla general, un receptor rechace un injerto de cualquier persona que tiene antígenos que carece del receptor. Tipificación de HLA de un individuo se lleva a cabo utilizando técnicas PCRbased (pag. 50).

El sistema HLA es altamente polimórfico (Tabla 13.2). UNA son teóricamente posible número virtualmente infinito de fenotipos resultantes de diferentes combinaciones de los diversos alelos en estos loci. Dos individuos no relacionados son por lo tanto muy poco probable

Tabla 13.2 Alelos en el loci HLA

Locus HLA	Número de alelos
UNA	57
segundo	111
do	34
re	228

HLA, Antígeno leucocitario humano.

Tabla 13.3 Algunas enfermedades HLA-asociado

Enfermedad	HLA
Espondilitis anquilosante	B27
Enfermedad celíaca	DR4
La deficiencia de 21-hidroxilasa	A3 / Bw47 / DR7
La hemocromatosis	A3
La insulina dependiente de diabetes (tipo 1)	DR3 / 4
Miastenia gravis	B8
La narcolepsia	DR2
Artritis Reumatoide	DR4
Lupus eritematoso sistémico	DR2 / DR3
Tirotoxicosis (enfermedad de Graves)	DR3

HLA, Antígeno leucocitario humano.

tener fenotipos HLA idénticos. La estrecha vinculación de los loci HLA significa que tienden a ser heredados *en bloque,* el termino **haplotipo** que se utiliza para indicar los alelos de HLA particular que un individuo realiza en cada una de las dos copias del cromosoma 6. Por lo tanto, cualquier individuo tendrá la oportunidad de tener 25% idéntica antígenos HLA con un hermano, ya que sólo hay cuatro combinaciones posibles de la dos paterna (digamos, P y Q) y los dos materna (digamos R y S) haplotipos, es decir, PR, PS, QR, y QS. Los hermanos de un destinatario en particular son más propensos a ser antigénicamente similares que cualquiera de sus padres, y este último más que un no pariente. Por lo tanto, un hermano con frecuencia se selecciona como un donante potencial.

Aunque la recombinación se produce dentro de la región HLA, ciertos alelos tienden a ocurrir juntos con más frecuencia de lo esperado por casualidad, es decir, que tienden a exhibir desequilibrio de ligamiento (pag. 92). Un ejemplo es la asociación de la antígenos HLA A1 y B8 en poblaciones de origen europeo occidental.

HY antígeno (también conocido como Mülleriana inhibidora de Factor, MIF)

En un número de diferentes especies animales, se observó que los injertos de tejido de los machos fueron rechazadas por las hembras de la misma cepa endogámica. Se encontró que estas incompatibilidades que sea debido a un antígeno de histocompatibilidad conocido como HY. Sin embargo, parece jugar HY pequeña parte en el trasplante en seres humanos. El antígeno HY,

aka Mülleriana Factor Inhibidor (MIF), que no es el *SRY* gen, es importante para la diferenciación testicular (ver p. 124) y la función, pero su expresión no se correlaciona con la presencia o ausencia de tejido testicular.

HLA polimorfismos y enfermedad asociaciones

La asociación de ciertas enfermedades con tipos de HLA determinado (Tabla 13.3) Debería arrojar luz sobre la patogénesis de la enfermedad, pero en realidad esto no se entiende bien. La mejor documentado es entre la espondilitis anquilosante y HLA-B27. La narcolepsia, una condición de etiología desconocida que se caracteriza por una tendencia incontrolable periódica para conciliar el sueño, es casi invariablemente asociado con HLA-DR2. La posesión de un antígeno HLA particular no significa que un individuo será necesariamente desarrollar la enfermedad asociada, sólo que la *relativo*

riesgo de ser afectados es mayor que la población general. En una familia, los riesgos para los parientes de primer grado de los afectados son bajos, por lo general no más del 5%.

Las explicaciones de las diversas susceptibilidades enfermedad HLA-asociados incluyen estrecha vinculación a un gen de susceptibilidad cerca del complejo HLA, la reactividad cruzada de anticuerpos frente a antígenos ambientales o patógenos con antígenos HLA específico, y el reconocimiento anormal de 'auto' antígenos a través de defectos en células T

receptores o procesamiento de antígenos. Estas condiciones se conocen como **Enfermedades autoinmunes.** Un ejemplo de estrecha vinculación es la hiperplasia adrenal congénita de una deficiencia de 21-hidroxilasa (pag. 261) Desde mutado *CYP21,* que se encuentra dentro del locus principal de histocompatibilidad HLA. Esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita se asocia fuertemente con HLA-A3 / Bw47 / DR7 en las poblaciones del norte de Europa. No clásicos deficiencia de 21-hidroxilasa se asocia con HLA-B14 / DR1 y HLA-A1 / B8 / DR3 es

negativamente asociado con la deficiencia de 21-hidroxilasa.

Inmunodeficiencias hereditarias

trastornos hereditarios por inmunodeficiencia son poco frecuentes y en ocasiones grave, pero, con el diagnóstico precoz y el manejo óptimo de muchos pacientes con inmunodeficiencia primaria (IDP) puede quedar muy bien. El diagnóstico rápido es muy importante con el fin de que el tratamiento, por ejemplo, antimicrobianos, inmunoglobulina, o trasplante de médula ósea, se instituyó antes significativo daño de órgano final irreversible tiene lugar. La presentación es variable, pero a menudo en la infancia de los defectos inmunes más graves, sobre todo después de los beneficios de la inmunidad transplacentaria materna han disminuido de 3-4 meses de edad. Los nuevos diagnósticos de enfermedad inflamatoria pélvica se hacen a veces en los adultos. La investigación de la función inmune debe ser considerada en todos los pacientes con infecciones recurrentes y en niños con retraso en el desarrollo. Retraso en el desarrollo, la diarrea, y hepatoesplenomegalia pueden también ser características.

Trastornos hereditarios principales de la inmunidad

Las manifestaciones de al menos algunas de las enfermedades de PID en los seres humanos se pueden entenderse considerando si son trastornos de la inmunidad adquirida ya sea innata o específica. anomalías de *humoral* inmunidad están asociados con resistencia reducida a las infecciones bacterianas y puede ser letal en la infancia. anomalías de *mediada por células* inmunidad adquirida específica están asociadas con una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y son manifiesto experimentalmente en animales mediante la supervivencia prolongada de los homoinjertos de piel.

Trastornos de la inmunidad innata

trastornos primarios de la inmunidad innata son considerados dentro de las categorías inmunidad humoral y mediada por células.

Trastornos de la inmunidad innata humoral

Una variedad de defectos del complemento puede conducir a la inmunidad innata desordenada.

Trastornos del complemento. Si se sospecha de un defecto del complemento, la investigación de la integridad de las vías clásica y alternativa debe comenzar con los ensayos funcionales que buscan en toda la vía. Si se encuentran anomalías funcionales, la medición de los componentes individuales de esa vía puede llevarse a cabo.

Los efectos clínicos de la deficiencia de MBL se han descrito anteriormente. Defectos del tercer componente del complemento, C3, conducen a anomalías de la opsonización de las bacterias, lo que resulta en dificultades en la lucha contra las infecciones piógenas. Los defectos en los componentes posteriores de los complemento interviene en la formación de la MAC (pag. 166) -También resultar en la susceptibilidad a la bacteriana

infección, especialmente *Neisseria (* infecciones meningocócicas). Esto incluye la deficiencia de properdina (factor P), una proteína de plasma activo en la vía alternativa del complemento.

deficiencia de inhibidor de C1 sigue herencia autosómica dominante y hay dos formas de tipo 1 debido a niveles bajos, y tipo 2 resultante de proteína no funcionamiento. La activación inapropiada y mal control de la vía del complemento se produce con desglose de C2 y C4, y la producción de mediadores inflamatorios. inhibidor de C1 también controla la vía de cinina-bradiquinina y cuando es deficiente una acumulación de bradicinina en los tejidos se produce, y se cree que es la principal causa de edema, provocada por episodios de la cirugía, trabajo dental, trauma, y algunos medicamentos. Los ataques varían en severidad desde cutánea leve a dolor abdominal e hinchazón, que puede ser grave, y edema laríngeo es potencialmente fatal. Esto se conoce como **angioedema hereditario.** Los ataques agudos son tratados con concentrado de inhibidor de C1, un producto de sangre, que ha reemplazado plasma fresco congelado cuando esté disponible. A su debido tiempo, un inhibidor de C1 recombinante puede llegar a ser el tratamiento de elección. La droga Danazol, un andrógeno, es el pilar de la prevención a largo plazo.

Otras asociaciones con enfermedad incluyen la deficiencia de C2 homocigótico. Hay varios informes de casos de individuos que desarrollaron vasculitis cutánea, la púrpura de Henoch-Schönlein, artritis reumatoide seropositiva, la poliarteritis, glomerulonefritis membranoproliferativa, y una asociación con lupus eritematoso sistémico (LES). Del mismo modo, C4 está asociado con SLE. El número de copias de genes C4 en un genoma humano diploide varía de dos a seis en la población blanca. Cada uno de estos genes codifica ya sea un C4A o proteína C4B. Los individuos con sólo dos copias de C4 total de están en riesgo significativamente mayor de LES, mientras que aquellos con cinco o más copias están en la disminución del riesgo.

Los defectos en NF κ B Señalización

Inapropiado **activación** del factor nuclear kappa-B (NF κ B) se ha relacionado con la inflamación asociada con la artritis autoinmune, asma, choque séptico, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, aterosclerosis y SIDA. A la inversa, persistente **inhibición** de NF κ B se ha vinculado directamente a la apoptosis, el desarrollo de células inmune anormal, y el crecimiento celular retardada.

Desde el año 2000, las mutaciones se han encontrado ocasionalmente en el ligada a X *IKK-gamma* gen, que forma parte de la vía de TLR (pag. 164), En niños que demuestran la falta de prosperar, infecciones de las vías digestivas recurrentes, a menudo con diarrea intratable, y ulceraciones recurrentes, infecciones de las vías respiratorias con bronquiectasia, y las infecciones recurrentes de la piel. La presentación es en la infancia, lo que sugiere la susceptibilidad a diversas bacterias gram-positivas y gram-negativas. pelo del cuero cabelludo Sparse es a veces una característica y en niños mayores se han observado oligodoncia y incisivos laterales superiores de forma cónica. La supervivencia varió de 9 meses a 17 años en un estudio. IgG es baja y IgM generalmente alta. Curiosamente, *IKKg* es lo mismo que *NEMO,* el gen que causa incontinencia pigmentaria dominante ligada al cromosoma X (pp. 73-74). Sin embargo, en esta condición de las mutaciones del sistema inmune ocurrir en el exón 10 del gen.

IRAK4 es otro componente de la vía de TLR y deficiencia conduce a infecciones recurrentes, principalmente a partir de microorganismos grampositivos, aunque también hongos. Hay una respuesta inflamatoria reducida. Las infecciones comienzan temprano en la vida, pero se hacen menos frecuentes con la edad, algunos pacientes requieren ningún tratamiento a finales de la infancia. De ello se desprende la herencia autosómica recesiva.

Trastornos de Innata La inmunidad celular

Un mecanismo importante en la inmunidad mediada por células innata es la fagocitosis, como se discutió anteriormente, lo que resulta en la destrucción mediada por células posterior de microorganismos.

La enfermedad granulomatosa crónica (CGD). Este es el ejemplo más conocido de un trastorno de la función fagocítica, y sigue ya sea una herencia ligada al cromosoma X o un autosómica recesiva. Es el resultado de la incapacidad de los fagocitos para matar microbios ingeridos, debido a defectos en el complejo enzima NADPH oxidasa que genera el llamado microbicida 'estallido respiratorio' (ver Figura 13.1). Hipergammaglobulinemia puede estar presente. por lo tanto CGD se asocia con infecciones bacterianas o fúngicas recurrentes, y se puede presentar como linfadenitis supurativa, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares, y / o dermatitis eczematoides. La mortalidad infantil era alta hasta el advenimiento del tratamiento de apoyo y antibióticos profilácticos. Trasplante de médula ósea ha sido exitosa, así como el trasplante de células madre de sangre periférica de un hermano HLAidentical.

Los neutropenia. Los neutropenias son un grupo heterogéneo de trastornos de gravedad variable, siguiendo diferentes patrones de herencia, y se caracterizan por muy bajos recuentos de neutrófilos. Autosómica neutropenia congénita dominante o esporádica (SCN1) es causada por una mutación en el gen de la elastasa de neutrófilos (*ELA2),* mientras que la mutación en el proto-oncogen *GFI1,*

qué objetivos *ELA2,* también provoca neutropenia herencia dominante (SCN2). Mutación en el *HAX1* gen causa autosómica recesiva SCN3 (enfermedad SCN-Kostmann 'clásica'), mientras que SCN4 autosómica recesiva es causada por mutación en el *G6PC3*
gene. con pacientes con NCG adquirido mutaciones en el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (*CSF3R)* génica en células hematopoyéticas se encuentran en alto riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda.

En SCN, la hematopoyesis se caracteriza por una detención de la maduración de la granulopoyesis en el nivel promielocito; periféricos recuentos de neutrófilos absolutos están por debajo de 0,5 × 10_{9}/ L y hay un inicio precoz de las infecciones bacterianas graves. Así como herencia dominante SCN1, hay una forma ligada al cromosoma X causado por una mutación constitutivamente activar en el *ESTABA* gen, mutado en el síndrome de Wiskott-Aldrich.

neutropenia cíclica es raro, caracterizado por fluctuaciones regulares de 21 días en el número de neutrófilos de la sangre, monocitos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas y reticulocitos. Esto se traduce en pacientes que experimentan síntomas periódicos de fiebre, malestar general, las úlceras de la mucosa, y ocasionalmente infecciones que amenazan la vida. Al igual que con SCN1, que se debe a mutado *ELA2.*

deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD). Los individuos con MUCHACHO presente con infecciones bacterianas que amenazan la vida de la piel y las membranas mucosas y deficientes formación de pus. El aumento de la susceptibilidad a las infecciones se produce debido a la migración defectuosa de fagocitos de funciones anormales relacionadas con la adhesión de la quimiotaxis y la fagocitosis. Este trastorno es fatal a menos que se administran antibióticos, tanto para la infección y profilácticamente, hasta que el trasplante de médula ósea puede ser ofrecido. Tres formas diferentes de LAD se reconocen, cada uno con características clínicas únicas, aunque leucocitosis es una constante. LAD I y LAD II, y por lo general LAD III, sigo herencia autosómica recesiva; LAD II y III LAD son muy raras.

LAD I se caracteriza por retraso en la separación del cordón umbilical, omphalitis, e infecciones recurrentes severos con ninguna formación de pus. Es debido a mutado *ITGB2 (* 21q22) y codifica la β_2 subunidad de la molécula de integrina.

pacientes LAD II tienen el grupo sanguíneo raro Bombay y sufren de retraso psicomotor y retraso en el crecimiento; que también se conoce como trastorno congénito de la glicosilación tipo IIc (CDG2C). Es causada por mutaciones en *SLC35C1 (* 11p11), el gen que codifica el transportador de GDP-fucosa-Golgi específico.

LAD III es similar a LAD I, pero incluye severa tendencia a la hemorragia neonatal. Varios defectos en la quimiotaxis de leucocitos y la adhesión a células endoteliales se han encontrado y el diagnóstico se llega por que muestra defectos en el proceso de activación de la integrina; la molécula CD18 es estructuralmente intacto. Es debido a mutado
FERMT3 (11p13).

Síndrome de Displasia poliendocrinopatía autoinmune-CandidosisEctodermal

Poliendocrinopatía autoinmune tipo síndrome I se caracteriza por la presencia de dos de los tres síntomas clínicos principales: la enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica, y es causada por mutaciones en el regulador autoinmune (*AIRE)* gene. Malabsorción y diarrea pueden ser llamativo y dominan el cuadro clínico, y trastornos del sistema inmune pueden estar presentes, aunque la diabetes mellitus y la enfermedad de la tiroides son poco frecuentes. La aparición de la enfermedad de Addison es principalmente en la niñez o en la adultez temprana, y con frecuencia acompañado de la hepatitis crónica activa, malabsorción, anemia perniciosa de inicio juvenil, la alopecia, y el hipogonadismo primario.

Trastornos de la inmunidad específica adquirida

Una vez más, estos pueden ser considerados en las categorías de trastornos de la inmunidad adquirida específica humoral y mediada por células.

Trastornos de la inmunidad humoral Adquirida

Las anormalidades de la función principal inmunoglobulina a una mayor tendencia a desarrollar infecciones bacterianas.

agammaglobulinemia de tipo Bruton. Los niños con esta inmunodeficiencia ligada al cromosoma X generalmente se desarrollan múltiples infecciones bacterianas recurrentes de las vías respiratorias y la piel después de los primeros meses de vida, después de haber sido protegidos inicialmente por la IgG materna placenta transferido. Características similares a la artritis reumatoide se desarrollan en muchos y no son propensos a la infección viral. Tratamiento de infecciones que amenazan la vida con antibióticos y el uso de las inmunoglobulinas intravenosas profilácticos han mejorado las perspectivas de supervivencia, pero los niños con este trastorno aún puede morir de insuficiencia respiratoria a través de complicaciones de las infecciones pulmonares repetidas. El diagnóstico de este tipo de la inmunodeficiencia se confirma por la demostración de la deficiencia de inmunoglobulina y la ausencia de linfocitos B. El trastorno se ha demostrado que el resultado de mutaciones en una tirosina quinasa específica de células B (Btk) que resultan en la pérdida de la señal para las células B para diferenciarse para madurar células plasmáticas productoras de anticuerpos. A, autosómico recesivo, la forma más rara de agammaglobulinemia muestra marcada depresión de los linfocitos circulantes, y los linfocitos están ausentes del tejido linfoide.

síndrome de hiper-IgM (HIGM). HIGM es otra condición genéticamente heterogéneo que incluye mayores niveles de IgM, y también por lo general de IgD, con niveles de las otras inmunoglobulinas ser disminuido o prácticamente ausente. Los pacientes son susceptibles a las infecciones piógenas recurrentes, así como las infecciones oportunistas como la *Pneumocystis* y *Cryptosporidium,*

debido a anormalidad de las células T primaria. En la forma ligada al cromosoma X (HIGM1) el gen mutado codifica una molécula de superficie celular en células T activadas llamados ligando CD40 (renombrado *TNFSF5).*
Cuando el gen no está funcionando interruptores clase de inmunoglobulina son ineficientes, por lo que la producción de IgM no puede ser fácilmente cambiado a IgA o IgG. los niveles de IgM son por lo tanto de alto, y los niveles de IgG reducen. Al menos otros cuatro tipos son reconocidos incluyendo formas autosómicas recesivas, deficiencia de HIGM2 (deficiencia de CD40) y HIGM3 (activación inducida por la citidina-desaminasa, AICDA).

síndrome de hiper-IgE (HIES). Una vez más heterogénea, esta condición se conoce a veces como síndrome de Job y es un PID caracterizada por eczema crónico, infecciones estafilocócicas recurrentes, el aumento de IgE en suero, y eosinofilia. Los abscesos pueden ser 'frío', es decir, que carecen asociado calor, eritema, o sensibilidad. Los pacientes tienen una apariencia distintiva faciales toscos, dentición anormal, hiperextensibilidad de las articulaciones y las fracturas óseas. Autosómica dominante HIES es causada por una mutación en el *STAT3* gen autosómico recesivo y por mutación en

DOCK8.

inmunodeficiencia variable común (CVID). CVID ha tendido a ser una categoría 'papelera' sino que constituye el grupo más común de las deficiencias de células B que se caracterizan por un número normal de inmunoglobulina de soporte de precursores de células B y una amplia deficiencia de isotipos de inmunoglobulina. Es muy heterogénea, con al menos 12 variedades genéticas identificadas. La presentación es similar a otras formas de deficiencia inmune, a cualquier edad, incluyendo hiperplasia nodular linfoide, y hombres y mujeres se ven igualmente afectados. Que afecta a aproximadamente 1: 800 caucásicos, deficiencia selectiva de IgA es el PID más frecuentemente reconocida. Muchas personas afectadas no tienen problemas de salud obvios, pero otros pueden tener infecciones recurrentes, trastornos gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, alergias o enfermedades malignas. La patogénesis es la detención de la diferenciación de células B, dando lugar a un número normal de IgA de soporte de precursores de células B, pero un profundo déficit en las células plasmáticas productoras de IgA. La respuesta a la inmunización con antígenos de proteína y polisacárido es anormal.

Trastornos de la inmunidad adquirida específica mediada por células

El trastorno hereditario más común de adquirido específica inmunidad mediada por células es la inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

inmunodeficiencia combinada grave. SCID, como su nombre indica, se asocia con una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas debido humoral profundamente anormal y la inmunidad mediada por células. Común a todas las formas de SCID es la ausencia de inmunidad celular T mediada por células del desarrollo de células T defectuoso. La presentación es en la infancia con recurrentes, infecciones persistentes, oportunistas por muchos organismos, incluyendo *Candida albicans, Pneumocystis carinii,*

y el citomegalovirus. La incidencia de todos los tipos de SCID es de aproximadamente 1: 75.000. La muerte ocurre generalmente en la infancia debido a una infección abrumadora, a menos que se realiza un trasplante de médula ósea. SCID es genéticamente heterogénea y puede ser heredado, ya sea como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X o autosómica. La forma ligada al cromosoma X (SCIDX1) es la forma más común de SCID en los hombres, que representan el 50% a 60% en general, y se ha demostrado que es debida a mutaciones en el γ cadena del receptor de citocinas para IL-2 (*IL2RG).* En aproximadamente un tercio a la mitad de los niños con SCID que no está ligada al cromosoma X, la herencia es recesiva autosómica (SCID1) y las diferentes formas se clasifican de acuerdo a si son de células B negativa (TB-) o de células B positiva (T-B +). La presencia o ausencia de células NK es variable.

T-B + SCID, aparte de SCIDX1, incluye deficiencias de la proteína tirosina fosfatasa de tipo receptor C (o CD45) deficiencia. CD45 suprime quinasas Janus (JAK), y hay un SCID específica de células B-positivo debido a la deficiencia de JAK3, que puede ser muy variable, desde subclínica a potencialmente letal en la primera infancia. Otros raros autosómicos recesivos formas de SCID incluyen mutación en el *IL7R* gen-IL2RG es dependiente de un receptor funcional interleucina-7.

TB-SCID incluye **deficiencia de adenosina desaminasa,** que representa aproximadamente el 15% de todo el SCID y un tercio de SCID autosómica recesiva. El espectro fenotípico es variable, siendo la más severa SCID presenta en la infancia, y por lo general resulta en la muerte temprana. Diez a 15% de los pacientes tienen un inicio clínico 'retardada' a los 6 años hasta los 24 meses, y un pequeño porcentaje de los pacientes tienen 'más tarde' inicio, diagnosticado desde los 4 años hasta la edad adulta, mostrando infecciones menos graves y deterioro gradual inmunológica. El sistema inmunológico se ve afectado por la acumulación de productos de degradación de purina que son selectivamente tóxicos para las células T. formas raras de SCID negativo de células B incluyen mutados *RAG1 / RAG2 (* recombinación activación de genes), que son normalmente responsables de recombinaciones VDJ (pag. 170) Que conducen a madurar cadenas de inmunoglobulinas y receptores de células T. Además, los casos se producen debido a la mutación en el gen Artemis (ADN de la proteína de reparación de reticulación 1c-

DCLRE1C). Las últimas formas son ambos sensibles a la radiación ionizante. Por último, disgenesia reticular es una forma rara y muy grave de SCID caracterizado por agranulocitosis congénita, linfopenia, y linfoide e hipoplasia tímica con funciones de inmunidad celular y humoral ausentes. Es debido a la mutación en el mitocondrial *Adenilato quinasa-2* gen (*AK2).*

Inmunodeficiencia secundaria o asociada

Hay una serie de trastornos hereditarios en los que se producen alteraciones inmunológicas como uno de una serie de características asociadas como parte de un síndrome.

Síndrome de DiGeorge / Sedláčková (deleción 22q11.2)

Los niños con el **/ Síndrome de DiGeorge del22q11.2 (** ver pag. 245 **), Bien descrito por sedla do ková en 1955, 10 años antes que DiGeorge,** presente con enfermedades virales recurrentes y se encuentra que tienen inmunidad celular anormal tal como se caracteriza por un número reducido de linfocitos T, así como la producción de anticuerpos anormales. Esto es debido a la ausencia parcial de la glándula del timo, dando lugar a defectos en la inmunidad mediada por células y la producción de anticuerpos dependiente de T por células. Por lo general, estos defectos son relativamente suaves y mejoran con la edad, como el sistema inmunitario madura, pero ocasionalmente la deficiencia inmune es muy grave porque no hay células T se producen y trasplante de médula ósea se indica. Es importante para todos los pacientes diagnosticados a ser investigado mediante la adopción de un conteo sanguíneo completo con diferencial CD3, CD4, y CD8 cuenta, y las inmunoglobulinas. Los niveles de anticuerpos de difteria y tétanos pueden indicar la capacidad del sistema inmunitario para responder. Figura 17.17 , pag. 246), Enfermedad cardíaca congénita con frecuencia, y paratiroides hipoplasia. Este último puede resultar en la presentación en el período neonatal con tetania hipocalcemia secundaria a niveles bajos de hormona paratiroidea.

La ataxia telangiectasia

La ataxia telangiectasia es un trastorno autosómico recesivo en el que los niños presentes en la primera infancia con signos de ataxia cerebelosa, vasos sanguíneos dilatados en la esclerótica de los ojos, oídos, y la cara (telangiectasia oculocutáneo), y una susceptibilidad a los senos y las infecciones pulmonares. Low suero se producen niveles de IgA, y un timo hipoplásico, como resultado de un defecto en la respuesta celular al daño del ADN. El diagnóstico se realiza por la demostración de suero baja o ausente IgA e IgG, así como anomalías cromosómicas característicos en la cultura de los linfocitos de sangre periférica, una forma de inestabilidad cromosómica

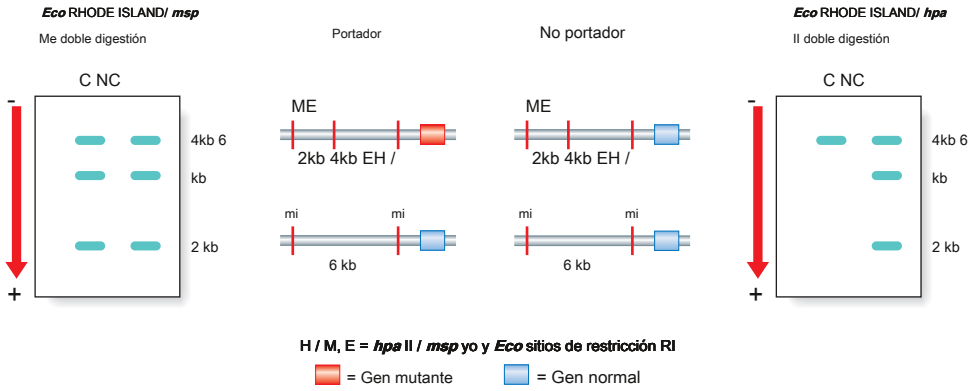


FIGURA 13.9 inactivación no aleatoria en los linfocitos T para la prueba de portador en SCID ligada a X.

(pag. 253), Y / o pruebas de ADN. Los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia o neoplasias linfoides.

Wiskott-Aldrich (WAS)

Este trastorno recesivo ligado al cromosoma X afecta a los niños que se presentan con eczema, diarrea, infecciones recurrentes, trombocitopenia y, por lo general, los niveles de IgM séricos bajos y función de las células T alterada y números. Las mutaciones en el *ESTABA* gen (Xp11) resultado en la pérdida de respuestas citotóxicas de células T y ayuda de células T para una respuesta de células B, conduciendo a un deterioro de la respuesta a las infecciones bacterianas. Hasta el advenimiento del trasplante de médula ósea, la mayoría de los niños afectados murió a mediados de la adolescencia de una hemorragia o malignidad de células B.

Las pruebas de soporte para las inmunodeficiencias X-Linked

Antes era posible secuenciar los genes responsables de síndrome de Wiskott-Aldrich, de tipo Bruton hipogammaglobulinemia, y SCID ligada al cromosoma X, la disponibilidad de marcadores de ADN estrechamente vinculados permitió la prueba de portador hembra por estudios del patrón de X-inactivación (pag. 121) En los linfocitos de las mujeres en situación de riesgo. Un pariente hembra de un macho de forma esporádica afectada con una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X se confirma como un portador por la demostración de un patrón no aleatorio de X-inactivation- 'sesgado' X-inactivación (pag. 122) -En la población de linfocitos T, lo que indica que todos sus linfocitos T de sangre periférica tenían el mismo cromosoma inactivada (Figura 13.9). El soporte (C) y no portador (NC) son ambos heterocigotos para una *hpa* II / *msp* I polimorfismo de sitios de restricción. *hpa* II y

msp Reconozco la misma secuencia de reconocimiento de nucleótidos, pero *msp* I corta ADN de doble cadena si es metilado o no, mientras *hpa* II corta sólo el ADN no metilado (es decir, sólo el cromosoma X activo). En la hembra portadora, la mutación del gen SCID está en el cromosoma X en la que el *hpa* II / *msp* sitio de restricción I está presente. *Eco* RHODE ISLAND/ *msp* Hago doble resúmenes de los linfocitos T resultan en 6, fragmentos de ADN 4, y 2 kilobases (kb) en el análisis en gel de los fragmentos de restricción para ambos el portador y no portadores hembras. *Eco* RHODE ISLAND/ *hpa* digiere II dobles de resultado de ADN de linfocitos T, sin embargo, en un único fragmento de 6 kb en la hembra portadora. Esto es porque en un soporte de las únicas células T para sobrevivir serán aquellas en las que el gen normal está en el cromosoma X activo no metilado. Así, mientras X-inactivación parece ser no aleatoria, en realidad es la supervivencia de la población celular que es no aleatoria.

Los grupos sanguíneos

Los grupos sanguíneos reflejan los determinantes antigénicos de células rojas y fueron una de las primeras áreas en las que una comprensión de la biología básica dado lugar a avances significativos en la medicina clínica. Nuestro conocimiento de los grupos sanguíneos ABO y Rhesus ha dado lugar a la transfusión de sangre segura y la prevención de Rhesus enfermedad hemolítica del recién nacido.

Los grupos sanguíneos ABO

Los grupos sanguíneos ABO fueron descubiertos por Landsteiner a principios del siglo XX. En algunos casos una transfusión de sangre resultó en una rápida hemólisis debido a la incompatibilidad. Cuatro grandes grupos sanguíneos ABO fueron descubiertos: A, B, AB, y O. Las personas con grupo sanguíneo A poseen el antígeno A en la superficie de sus células rojas de la sangre, grupo sanguíneo B tiene el antígeno B, AB tiene ambos antígenos, y los que tienen grupo sanguíneo O tiene ninguno. Las personas del grupo sanguíneo A han de origen natural anticuerpos anti-B, y el grupo sanguíneo B tienen anti-A, mientras que el grupo sanguíneo O tiene ambos. Los alelos en el locus de grupo sanguíneo ABO se heredan de una manera co-dominante, pero son ambos dominantes con el gen para el antígeno O. Hay, por lo tanto, seis genotipos posibles (Tabla 13.4).

Tabla 13.4 ABO Grupo fenotipos y genotipos Blood

Las células rojas de la sangre		Reaccionar con antisuero		
fenotipo	**Genotipo**	**Los anticuerpos**	**Anti-A**	**Anti-B**
O	OO	Anti-A, B	-	-
UNA	AA, AO	Anti-B	+	-
segundo	BB, BO	Anti-A	-	+
AB	AB	-	+	+

los individuos del grupo sanguíneo AB no producen anticuerpos A o B, para que puedan recibir una transfusión de sangre de personas de todos los demás grupos sanguíneos ABO, y por lo tanto se denominan **receptores universales.** Por otro lado, porque los individuos del grupo O no expresan antígenos de A o B en sus glóbulos rojos, que se denominan **donantes universales.** Antisueros pueden diferenciar dos subgrupos de grupo sanguíneo A, A1, y A2, pero esto es de poca importancia práctica en lo que se refiere a las transfusiones de sangre.

Los individuos con los grupos sanguíneos A, B, y AB poseen enzimas con actividad glicosiltransferasa que convierten el grupo sanguíneo de base, conocida como antígeno de la 'H', en los antígenos de oligosacáridos 'A' o 'B'. Los alelos de los grupos sanguíneos A y B difieren en siete sustituciones de bases individuales que resultan en diferentes actividades A y transferasa B, el alelo A se asocia con la adición de *NORTE*- grupos acetilgalactosaminilo y el alelo B con la adición de grupos D-galactosilo. Los resultados O alelo de una deleción de pares de bases única crítica que resulta en una proteína inactiva incapaces de modificar el antígeno H.

Rhesus del grupo sanguíneo

El sistema del grupo sanguíneo Rhesus (Rh) implica tres conjuntos de antígenos estrechamente vinculados, Cc, Dd y Ee. D es muy fuertemente antigénica y las personas, a efectos prácticos, ya sea Rh positivo (que poseen el antígeno D) o Rh negativo (que carecen del antígeno D).

Enfermedad hemolítica Rhesus del recién nacido

Una proporción de mujeres que son Rh negativo tiene una mayor probabilidad de tener un niño que va a morir, ya sea en el útero o nacer con anemia grave debido a la hemólisis, a no ser transfundida en el útero. Esto se debe a que si se da la sangre Rh positivo a las personas que son Rh negativo, la mayoría va a desarrollar anticuerpos anti-Rh. Dicha sensibilización se produce con la exposición a cantidades muy pequeñas de sangre y, una vez una persona se sensibiliza, resultados de exposición adicionales en la producción de títulos de anticuerpos muy altos.

En el caso de una madre Rh negativa lleva un feto Rh positivo, las células rojas fetales que atraviesan a la circulación de la madre pueden inducir la formación de anticuerpos Rh maternos. En un embarazo posterior, estos anticuerpos pueden atravesar la placenta de la madre al feto, lo que lleva a la hemólisis y anemia severa. En su forma más grave, esto se conoce como **eritroblastosis fetal,** o **enfermedad hemolítica del recién nacido.** Después de que una mujer ha sido sensibilizado hay un riesgo significativamente mayor de que un niño en un embarazo posterior, si es Rh positivo, será más gravemente afectados.

Para evitar la sensibilización de una mujer Rh negativo, compatible con la sangre Rh-siempre debe ser utilizado en cualquier transfusión de sangre. Por otra parte, el desarrollo de la sensibilización, y por lo tanto la incompatibilidad Rh después del parto, pueden prevenirse mediante la administración a la madre una inyección de Rh antibodies- anti-D -SO que fetal las células en la circulación materna se destruyen antes de que la madre puede llegar a sensibilizarse.

Es de rutina para detectar todas las mujeres Rh negativas durante el embarazo para el desarrollo de anticuerpos anti-Rh. A pesar de estas medidas, una pequeña proporción de mujeres no se sensibilizan. Si aparecen anticuerpos Rh, se realizan pruebas para ver si el feto está afectado. Si es así, hay un delicado equilibrio entre la elección de un parto prematuro, con el riesgo de prematuridad y la exanguinotransfusión, y tratar al feto en el útero con transfusiones de sangre.

Base molecular del grupo de sangre Rh

Hay dos tipos de polipéptido de membrana de glóbulos rojos Rh. Uno corresponde a la antígeno D y el otro a la serie C y E de antígenos. Dos genes de código para el sistema Rh: una para *re* y *re,* y un segundo para ambos *do* y *do* y *mi* y *mi.* El locus D está presente en la mayoría de las personas y códigos para el antígeno D principal presente en aquellos que son Rh positivo. individuos Rh-negativas son homocigotos para una deleción de la *re* gene. Por lo tanto, un anticuerpo nunca ha sido elevado a 'd'.

Análisis de ADN complementaria a partir de reticulocitos en personas Rh negativas que eran homocigóticos para el DCE, DCE, y DCE, permitió la identificación del ADN genómico secuencias responsables de las diferentes variantes antigénicas en el segundo locus, revelando que se producen por corte y empalme alternativo de la transcrito de ARNm. El polipéptido Ee es un producto de longitud completa de la *CCEE* gen, muy similar en secuencia al polipéptido D. Los antígenos E y E difieren por una mutación puntual en el exón 5. polipéptidos CC son, en contraste, los productos de una transcripción más corto del mismo gen a través de empalme. La diferencia entre C y C es de cuatro sustituciones de aminoácidos en los exones 1 y 2.

Otros grupos sanguíneos

Hay aproximadamente otros 12 sistemas de grupos sanguíneos 'común' de importancia clínica en seres humanos, incluyendo Duffy, Lewis, MN, y S. Estos suelen ser de interés sólo cuando pruebas cruzadas de sangre para las personas que, debido a las transfusiones repetidas, han desarrollado los anticuerpos frente a uno de estos otros antígenos de grupo sanguíneo. Hasta el advenimiento de la huella de ADN (pag. 52), Fueron utilizados en los estudios de ligamiento (pp. 89-90) Y las pruebas de paternidad (pag. 321).

OTRAS LECTURAS

Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., Snowden, N., 2014. Fundamentos de Inmunología Clínica, sexta ed. Wiley-Blackwell.

Excelente libro de texto de inmunología básica.

Delves, PJ, Martin, SJ, Burton, DR, Roitt, IM, Essential Immunology 2011 de Roitt, XII ed. Wiley-Blackwell.

Excelente libro de texto de inmunología básica.

Murphy, K., Weaver, C., 2016. inmunobiología de Janeway, noveno ed. Garland Science, Oxford.

Bueno, bien ilustrado, libro de texto de la biología de la inmunología.

ELEMENTOS

1 La respuesta inmune se puede dividir en dos tipos principales, innata y específica adquirida o adaptativa, la inmunidad. Ambos pueden subdividirse adicionalmente en la inmunidad humoral y mediada por células.

2 inmunidad humoral innata involucra proteínas de fase aguda que actúan para minimizar la lesión del tejido mediante la limitación de la propagación de organismos infecciosos que, a través de la vía alternativa de activación del complemento, se traduce en una respuesta inflamatoria localizada y la atracción de los fagocitos y opsonización de microorganismos. Complement, que consiste en una serie de proteínas de la sangre inactivos que se activan secuencialmente en una cascada, también se puede activar a través de la vía clásica por la unión a antígeno de anticuerpos.

3 la inmunidad celular innata implica la fagocitosis de microorganismos por macrófagos y su destrucción intracelular.

4 Específica inmunidad humoral adquirido implica la producción de anticuerpos por las células B o células plasmáticas maduras en respuesta a un antígeno. Los anticuerpos son moléculas en forma de Y compuestas de dos cadenas idénticas pesadas (H) y dos cadenas idénticas de luz (L). La molécula de anticuerpo tiene dos partes que se diferencian en su función: dos sitios idénticos de unión a antígeno (Fab) y un único sitio de unión para complemento (Fc). Hay cinco clases de anticuerpos, inmunoglobulina (Ig) A, IgD, IgE, IgG, y IgM, cada una con una cadena pesada específica. La cadena L de cualquier clase de anticuerpo puede estar compuesta de cualquiera de kappa (κ)

o lambda (λ) cadenas.

5 Cada L o H de Ig de cadena tiene una región variable (V) de aproximadamente 110 aminoácidos en el extremo amino-terminal. El extremo carboxi-terminal consta de una región constante (C) de aproximadamente 110 aminoácidos en la κ y λ cadenas L y 3-4 veces en las que la longitud de la cadena H. La mayor parte de la variación de la secuencia de aminoácidos tanto en el cadenas L y H se produce dentro de varias pequeñas regiones hipervariables, que se cree que son los sitios de unión al antígeno. Las cadenas de Ig se producen a partir de combinaciones de grupos separados de los segmentos de ADN. Estos consisten en uno de un número variable de segmentos de ADN que codifican para la constante (C), variable (V) y de unión (J) regiones entre las regiones V y C para la κ y

λ cadenas L y los diversos tipos de cadenas H. Las cadenas H también contienen una región de diversidad (D) situado entre las regiones J V y. El número total de posibles anticuerpos que se podría producir por varias combinaciones de estos segmentos de ADN da cuenta de la diversidad de anticuerpos se ve en los seres humanos.

6 inmunidad adquirida específica mediada por células implica principalmente T células que, a través del receptor de antígeno de superficie de células T, en conjunción con las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células infectadas, se dedican las células T auxiliares y células T citotóxicas para combatir las infecciones intracelulares.

7 El antígeno MHC o de leucocitos humanos (HLA) sistema consiste de una serie de loci estrechamente vinculado en el cromosoma 6. Los muchos alelos diferentes que pueden ocurrir en cada locus significan que un número muy grande de combinaciones diferentes puede resultar. Los loci de HLA se heredan *en bloque* como un haplotipo. Cuanto más cerca del partido de antígenos HLA entre el donante y el receptor en el trasplante de órganos, mayor es la probabilidad de supervivencia a largo plazo del homoinjerto. La posesión de ciertos antígenos HLA se asocia con un aumento del riesgo relativo de desarrollar enfermedades específicas.

8 La comprensión de los grupos sanguíneos ABO y Rhesus tiene resultado en transfusiones de sangre seguras y de prevención de Rhesus enfermedad hemolítica del recién nacido.

C apítulo 1 4

La genética del cáncer y el cáncer ... Genética

Todo cáncer es genético, pero algunos tipos de cáncer son más genética que otros.

parafraseado de *GRANJA DE ANIMALES,* De George Orwell

biología celular y genética molecular han revolucionado nuestra comprensión del cáncer, especialmente en los últimos años como la secuenciación de próxima generación se ha aplicado al análisis de la arquitectura genética de los tumores. Al mismo tiempo, nuevos enfoques para el tratamiento del cáncer, a través de terapias de fármacos dirigidos e inmunoterapia, están proporcionando una gran esperanza para mejoras en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad en sus numerosas formas diferentes. Este es un campo emocionante y rápido movimiento.

Todo el cáncer es una enfermedad genética de somático porque las células de división celular aberrante o pérdida de la muerte celular programada normal y los procesos desde el inicio de la vida como un óvulo fecundado a través de cáncer avanzado se resumen esquemáticamente en la Figura 14.1 . Sin embargo, una pequeña proporción está fuertemente predispuesto por heredado **línea germinal** mutaciones comportarse como rasgos mendelianos, pero esto no contradice nuestro conocimiento tradicional de que, para muchos tipos de cáncer, los factores ambientales son etiológicamente importante, mientras que la herencia juega un papel menor. Esto ciertamente se aplica a los 'cánceres industriales', que resultan de la exposición prolongada a productos químicos cancerígenos, por ejemplo, cáncer de la piel en los trabajadores de alquitrán, de la vejiga en los trabajadores de colorantes de anilina, angiosarcoma del hígado en los trabajadores proceso de toma de cloruro de polivinilo, y de la pulmón (mesotelioma) en trabajadores expuestos al amianto. Aún así, para aquellos que han sufrido cáncer como consecuencia de dichas exposiciones, es posible, si no probable, que una parte puede tener una predisposición genética a la acción de la sustancia cancerígena. El vínculo entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón (entre otros) ha sido reconocido desde hace medio siglo, pero no todos los fumadores desarrollan una enfermedad maligna relacionada con el tabaco. Los estudios han demostrado que los fumadores con telómeros cortos de **cromosomas (pag. 25) Parecen ser un riesgo sustancialmente mayor para los cánceres** relacionados con el tabaco que las personas con telómeros más cortos que nunca han fumado, o fumadores que tienen telómeros más largos. El cáncer de pulmón también puede agruparse en familias y una gama de mutaciones de línea germinal, polimorfismos, y loci de susceptibilidad han sido identificados como factores de riesgo.

El reconocimiento de que una serie de síndromes raros de predisposición al cáncer, así como una pequeña pero significativa proporción de cánceres comunes que tienen una base hereditaria, ha llevado a una explosión en nuestra comprensión de la base genética y biología celular de cáncer en seres humanos. Como principio general, ahora está claro que los cánceres surgen como el resultado final de una acumulación de **ambas mutaciones heredadas y somáticos, que se produce durante toda la vida, en proto-oncogenes y supresor de tumor genes. Una tercera clase de genes-la DNA desajuste de reparación** También genes son importantes debido a que su inactivación se cree que contribuyen a la génesis de las mutaciones en otros genes que afectan directamente a la reparación del ADN, control del ciclo celular, y las vías de muerte celular. mutaciones germinales en al menos 100 genes y somática mutaciones en otros cientos de personas se sabe que contribuyen a la carga total de cáncer humano. La relación entre el riesgo de cáncer y la presencia de **mutaciones con penetrancia variable puede expresarse gráficamente (Figura 14.2).**

La diferenciación entre factores genéticos y ambientales en el cáncer

Para muchos tipos de cáncer, distinguiendo entre factores causales genéticos y ambientales no es obvia. Por lo general hay ni un modo de clara de herencia, ni una causa ambiental claramente identificados. Históricamente, la evidencia para ayudar a distinguir los factores ambientales y genéticos vino de una combinación de la epidemiología, la familia y los estudios en gemelos, asociaciones de enfermos, y los factores virales, todos los cuales se consideran brevemente aquí. Cada vez más, en la era moderna, el análisis molecular y / o de perfiles de tumor de ADN proporcionan una prueba más, y estos son considerados más adelante.

Epidemiología

El cáncer de mama es el cáncer más común en las mujeres, con historias reproductivas y menstruales son factores de riesgo bien reconocidos. mujeres que tuvieron hijos, especialmente multíparas, tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer de mama que las mujeres nulíparas. Por otra parte, cuanto menor es la edad del primer embarazo y la posterior de la edad de la menarquia, menor será el riesgo de cáncer de mama.

La incidencia de cáncer de mama varía mucho entre las diferentes poblaciones, siendo más alta en las mujeres en América del Norte y Europa Occidental, y hasta ocho veces menor en las mujeres de origen japonés y chino. A pesar de estas diferencias podrían atribuirse a las diferencias genéticas entre estos grupos de población, el estudio de las poblaciones inmigrantes se desplazan de una zona con una baja incidencia de uno con una alta incidencia se ha demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con el tiempo a la de la población nativa , apoyando la opinión de que factores no genéticos son altamente significativos. Parte **del riesgo cambiante puede explicarse por epigenética factores.**

Durante mucho tiempo se ha reconocido que las personas de grupos socioeconómicos más bajos tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. irritantes dietéticas específicas, tales como sales y conservantes, o agentes ambientales potenciales, como los nitratos, se han sugerido como posibles carcinógenos. El cáncer gástrico muestra también

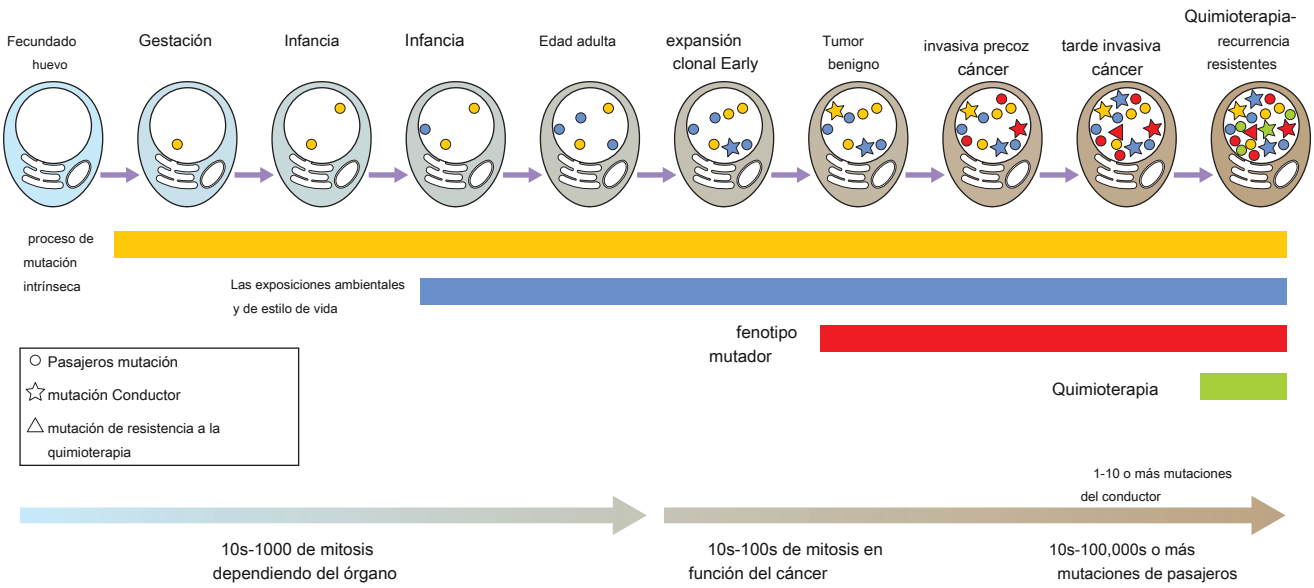


FIGURA 14.1 El linaje de divisiones celulares mitóticas desde el óvulo fecundado a una sola celda dentro de un cáncer que muestra la temporización de las mutaciones somáticas adquiridas por la célula cancerosa y los procesos que contribuyen a ellos. Las mutaciones pueden ser adquiridos a través de ambos procesos de división celular intrínsecos y como resultado de mutágenos. defectos de reparación del ADN pueden contribuir, pero las mutaciones controlador a provocar la expansión clonal, con mutaciones de pasajeros que tengan poco efecto global. La recaída después de la quimioterapia puede ser debida a mutaciones resistentes anteriores a tratamiento. (*Reproducido con permiso de Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA 2009 El genoma del cáncer. Naturaleza 458: 719-24).*

variaciones en la incidencia en diferentes poblaciones, siendo hasta ocho veces más común en las poblaciones japonesas y chinas que en los de origen europeo occidental. estudios de migración han demostrado que el riesgo de cáncer gástrico para los inmigrantes de poblaciones de alto riesgo no cae a la de la población de bajo riesgo natal hasta dos o tres generaciones más tarde. Se ha sugerido que esto podría ser debido a la exposición al medio ambiente

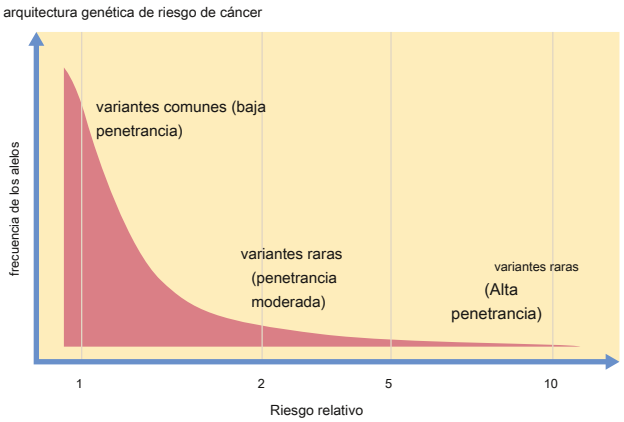


FIGURA 14.2 arquitectura genética de riesgo de cáncer. En el mayoría de cáncer hay un bajo riesgo a los parientes porque asociaciones genéticas tienden a ser con, alelos comunes de baja penetrancia identificados en estudios de asociación del genoma. El riesgo para rela- tivos aumenta notablemente cuando el cáncer se asocia con variantes genéticas raras, de alto penetrante, tales como mutaciones en el *BRCA1 / BRCA2* genes, por ejemplo, de mama y ovario hereditario y los genes reparadores de desajustes asociados con el síndrome de Lynch. (*Reproducido con permiso del Instituto Nacional del Cáncer: Genética del Cáncer del PDQ general. Bethesda, MD: Instituto Nacional del Cáncer. Fecha última modificación el 15 de enero de 2016. Disponible en:* http: //www.cancer

. gov / sobre el cáncer / causas de prevención / genética / visión de alto pdq .

Consultado el 15 de enero de 2016.)

factores en una edad crítica temprana, por ejemplo la infección temprana con *Helicobacter pylori,* causando inflamación gástrica crónica y se asocia con un quíntuple a seis veces mayor riesgo de cáncer gástrico.

Estudios de la Familia y Twin

La agrupación de los casos de cáncer de seno de la familia puede proporcionar evidencia significativa de apoyo a una contribución genética. El riesgo de desarrollar cáncer de mama para una mujer que vive hasta el 80 en Europa Occidental es ahora aproximadamente 1 en 8. Para una mujer que tiene un familiar de primer grado con cáncer de mama, el riesgo de que ella también desarrollará cáncer de mama es entre 1,5 y 3 veces el riesgo para la población en general. El riesgo varía en función de la edad de inicio en la familia afectada Miembro-A menor edad al momento del diagnóstico, mayor es el riesgo a parientes cercanos (pag. 192).

tasas de concordancia de cáncer de mama tanto en gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) son bajos, siendo sólo ligeramente mayor en MZ gemelos femeninos, en 17% en comparación con 13% en DZ gemelos femeninos. Esto sugiere que, en general, que los factores ambientales son más importantes que los factores genéticos. Los estudios con gemelos en el cáncer gástrico no han mostrado una tasa de concordancia aumento en cualquiera de MZ o DZ gemelos.

Las asociaciones de la enfermedad

Los grupos sanguíneos son determinadas genéticamente, y por lo tanto la asociación de un grupo sanguíneo particular con una enfermedad sugiere una posible contribución genética a la etiología. Un gran número de estudios han demostrado una asociación entre el grupo sanguíneo A y cáncer gástrico. Se estima que las personas con grupo sanguíneo A tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico 20%. grupo sanguíneo A se asocia con un mayor riesgo de desarrollar anemia perniciosa, que también está estrechamente asociada con la gastritis crónica. Sin embargo, la anemia perniciosa parece tener una asociación independiente con cáncer gástrico, como los individuos afectados tienen un triple a un mayor riesgo seis veces.

Tabla 14.1 Los virus de ADN humano implicado en Carcinogenesis

virus de la familia	Tipo	Tumor
papova	Papiloma (HPV)	Las verrugas (plantares y genitales), cánceres urogenitales (cervical, vulvar, y pene), cáncer de piel
Herpes	Epstein-Barr (EBV)	linfoma de Burkitt *, Carcinoma nasofaríngeo, linfomas en pacientes inmunodeprimidos
Hepadna	Hepatitis B (HBV)	Carcinoma hepatocelular †

* Por completo oncogenicidad, son necesarios " cocarcinógenos
† Por ejemplo, la aflatoxina B ₁ en el carcinoma hepatocelular hepatitis B asociada

Factores virales

La primera indicación de que los factores transmisibles pueden causar cáncer provino de los estudios en animales realizados por Peyton Rous a principios del siglo 20, entre otros. A su debido tiempo estos agentes demostraron ser los virus. Posteriormente se demostró que ciertos virus son la formación de tumor-o oncogénico en humanos. Un número limitado de virus de ADN están asociados con ciertos tipos de tumores humanos (Tabla 14.1), Mientras que una variedad de virus de ARN, o retrovirus, causar neoplasia en los animales.

La información genética de los retrovirus es codificada en el ARN y se replican a través del ADN codificando para una enzima conocida como transcriptasa inversa (pag. 12), Lo que hace una copia de ADN de doble cadena del ARN viral. Este intermedio de ADN se integra en el genoma de la célula huésped, lo que facilita la fabricación de proteína apropiada, lo que resulta en el reenvasado de nuevos viriones progenie.

Naturalmente retrovirus que ocurren sólo tienen tres genes necesarios para asegurar la replicación (Figura 14.3). Estudio del virus responsable de un tumor transmisible en pollos, el llamado virus del sarcoma de Rous, identificó un cuarto gen que *transformadas* células huésped tanto in vitro como in vivo, provocando la malignidad. Este gen viral es conocida como una **oncogén.**

oncogenes

Los oncogenes son las formas alteradas de genes- normales **protooncogenes** -que tienen un papel clave en el crecimiento celular y las vías de diferenciación. células de mamífero normales contienen secuencias de ADN que son homólogas a oncogenes virales, llamados **protooncogenes** o **oncogenes celulares.** Aunque los términos del protooncogén y oncogén celular se usan indistintamente, protooncogen en sentido estricto se reserva para el gen normal, y el oncogén celular, o c- *ONC,* se refiere a un proto-oncogén mutado, que tiene propiedades oncogénicas tales como los oncogenes virales, o v- *ONC.* Aproximadamente 100 oncogenes han sido identificados.

Relación entre c- *onc* y V- *onc*

oncogenes celulares son altamente conservados en la evolución, lo que sugiere que tienen un papel importante como reguladores de crecimiento celular, el mantenimiento de la progresión ordenada a través del ciclo celular, la división celular, y diferenciación. Se cree que los oncogenes retrovirales para adquirir su actividad transformadora dominante durante la transducción viral a través de errores en la replicación del genoma de retrovirus después de su integración al azar en el ADN huésped. El resultado final es un gen viral que es estructuralmente similar a su homólogo celular pero es persistentemente diferente en su función.

La identificación de oncogenes

Los oncogenes se han identificado por dos tipos de hallazgo citogenético en asociación con ciertos tipos de leucemia y de tumores en seres humanos. Estos incluyen la ubicación de los oncogenes en los puntos de interrupción de translocación cromosómica, o su amplificación en cromosomas de doble minuto u homogéneamente regiones de tinción de cromosomas (pag. 180). Además, un número de oncogenes también han sido identificados por la capacidad del ADN tumor para inducir tumores in vitro mediante la transfección de ADN.

La identificación de oncogenes en translocación cromosómica puntos de interrupción

Las aberraciones cromosómicas son comunes en las células malignas, que a menudo muestran marcada variación en el número de cromosomas y la estructura. Ciertos cromosomas parecen estar más comúnmente involucrados y en un principio se pensó que estos cambios eran secundarias al estado transformado en lugar de causalidad. Esta comprensión cambió cuando la evidencia sugiere que los cambios estructurales cromosómicas, a menudo translocaciones (pag. 35), Dio lugar a

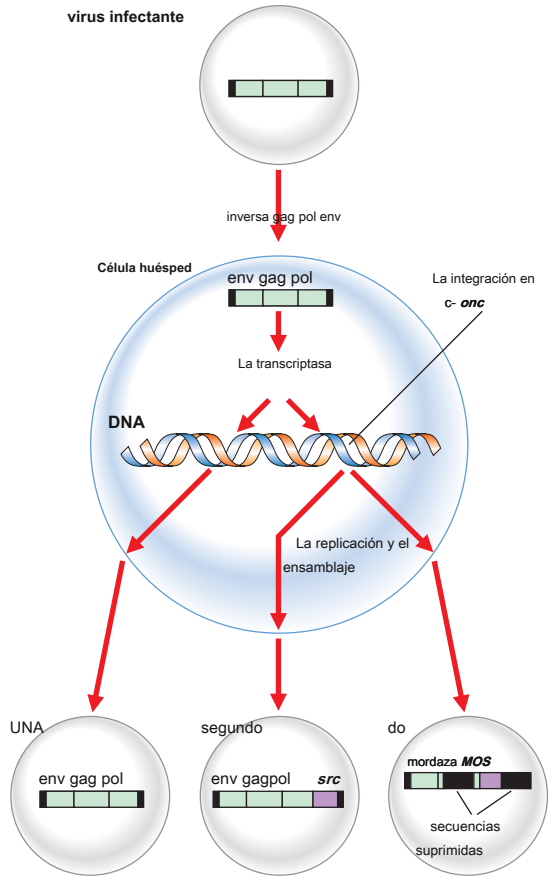


FIGURA 14.3 Modelo para la adquisición de la transformación de la capacidad en los retrovirus. **UNA,** la replicación retroviral normal. **SEGUNDO,** El virus del sarcoma de Rous ha integrado cerca de un oncogén celular. La capacidad transformadora de este virus se debe al homólogo del oncogén adquirida celular, V- *src.* **DO,** Un virus transformante defectuosa lleva un oncogen similar a *src* pero es deficiente en los genes estructurales (por ejemplo, virus del sarcoma murino de Moloney, que lleva *MOS).*

en reordenamientos dentro de, o adyacentes a, proto-oncogenes. Se ha encontrado que translocaciones cromosómicas pueden conducir a nuevas genes quiméricos con alteración de la función bioquímica, o nivel de actividad proto-oncogén. Hay numerosos ejemplos de ambos tipos, de los cuales la leucemia mieloide crónica es un ejemplo de los primeros y linfoma de Burkitt un ejemplo de este último.

Leucemia mieloide crónica

En 1960, los investigadores de Filadelfia fueron los primeros en describir un cromosoma anormal en las células blancas de la sangre de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). El cromosoma anormal, conocida como la Filadelfia, o ph ₁, cromosoma, es una anormalidad adquirida encuentra en las células de sangre o médula ósea, pero no en otros tejidos de estos pacientes. el Ph ₁ es un pequeño cromosoma que ahora se sabe que es un cromosoma 22 de la que el material brazo largo se ha translocado recíprocamente hacia y desde el brazo largo del cromosoma 9 (Figura 14.4), Es decir, t (9; 22) (q34; q11). Este reordenamiento cromosómico se observa en el 90% de las personas con CML. Esta translocación se ha encontrado para transferir el celular *Abelson (ABL)* oncogén del cromosoma 9 en una región del cromosoma 22 conocido como el **breakpoint cluster,** o *BCR,* región, lo que resulta en una transcripción quimérico deriva tanto de la c- *ABL (*70%) y la *BCR* genes. Esto resulta en un gen quimérico que expresa una **proteína de fusión** consiste en la proteína BCR en el extremo amino y la proteína ABL en el extremo carboxi, que transforma la actividad.

El linfoma de Burkitt

Una forma poco frecuente de neoplasia se ve en los niños en África es un linfoma que consiste en la mandíbula, conocido como linfoma de Burkitt, el nombre de Dennis Burkitt, un misionero médico que describió la condición en 1958. El análisis cromosómico tiene

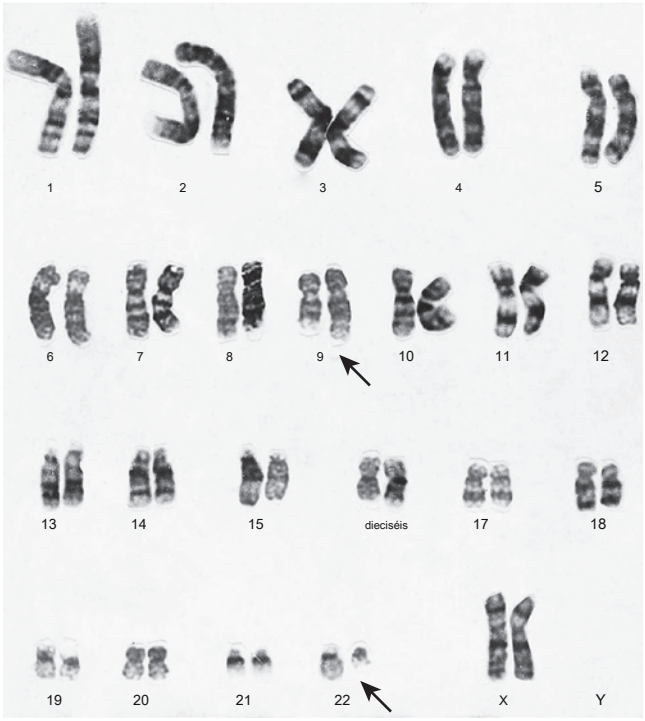


FIGURA 14.4 Cariotipo de un paciente con leucemia mieloide crónica que muestra el cromosoma 22 (*flecha)* o cromosoma Filadelfia, que ha de material translocado en el brazo largo de uno de los número 9 cromosomas (*flecha).*

reveló que la mayoría (90%) de los niños afectados de una translocación de la c- *MI C* oncogén del brazo largo del cromosoma 8 a pesada (H) locus de inmunoglobulina de cadena en el cromosoma 14. Con menos frecuencia el *MI C* oncogén se transloca a las regiones del cromosoma 2 o 22, que codifican genes para la kappa (κ) y lambda (λ) cadenas ligeras, respectivamente (pp. 167-168). Como consecuencia de estos desplazamientos, *MI C*

viene bajo la influencia de las secuencias reguladoras del gen de la inmunoglobulina respectiva y se sobreexpresa 10 veces o más.

La amplificación del oncogén

Los protooncogenes también pueden ser activados por la producción de múltiples copias del gen (conocido como **la amplificación de genes),** un mecanismo conocido por tener un valor de supervivencia cuando las células se encuentran con el estrés ambiental. Por ejemplo, las células leucémicas expuestos al agente quimioterapéutico, metotrexato, adquirir resistencia a la droga al hacer múltiples copias del gen de la dihidrofolato reductasa, la enzima objetivo para metotrexato. El número de copias del oncogén por célula puede aumentar varios cientos de veces, con mayores cantidades de oncoproteína como consecuencia. La secuencia amplificada de ADN en células tumorales da lugar a pequeños cromosomas adicionales (**cromosomas de doble minuto)** visto en aproximadamente el 10% de los tumores, especialmente en las etapas posteriores del proceso maligno.

La amplificación de los proto-oncogenes específicos es una característica de ciertos tumores y se observa frecuentemente con el *MI C* familia de genes. Por ejemplo, N- *MI C* se amplifica en aproximadamente el 30% de los neuroblastomas, pero en casos avanzados, la proporción se eleva a 50%, en donde la amplificación de genes puede ser de hasta 1000 veces. carcinomas de células pequeñas Humanos de la serie de pulmón amplificación de *MI C,* NORTE- *MI C,* y yo- *MI C.* También en el cáncer de pulmón, múltiples componentes aguas abajo de

la EGFR-familia-señalización

vía, incluyendo *CDK5, AKT1,* y *SHC1,* se sobreexpresan. La amplificación de *De ERBB2 (HER2), MYC,* y *ciclina D1*

es una característica en el 20% de los carcinomas de mama, donde se correlaciona con un número de factores pronósticos bien establecidos tales como el estado de los ganglios linfáticos, el estrógeno y el estado del receptor de progestágenos, tamaño del tumor, y el grado histológico. Actualmente las pruebas disponibles de actividad oncogénica en cáncer de mama cubren más de 20 genes.

Detección de oncogenes por el ADN Transfección Estudios

La capacidad del ADN a partir de una línea celular de carcinoma de vejiga humano para transformar una línea celular de fibroblastos de ratón bien establecido llamado NIH3T3, como se demuestra por la pérdida de inhibición de contacto de las células en cultivo, o lo que se conoce como ADN **transfección,** conducido al descubrimiento de la secuencia humana homóloga a la *ras*

gen del virus del sarcoma murino de Harvey. El humano *RAS* familia de genes se compone de tres miembros estrechamente relacionados, H- *RAS,*

K- *RAS,* y N- *RAS.* Las proteínas Ras están estrechamente homólogas a sus homólogos virales y difieren entre sí únicamente cerca de los extremos carboxi. Oncogenicidad de la *ras* proto-oncogenes se ha demostrado que surgen por la adquisición de mutaciones puntuales en la secuencia de nucleótidos. En aproximadamente el 50% de los cánceres colorrectales y 95% de los cánceres de páncreas, así como en una proporción de cánceres de tiroides y de pulmón, una mutación en un *ras* gen puede demostrarse. Del mismo modo, las mutaciones en *BRAF,* que codifica una serina / treonina proteína quinasa está asociada con varios tipos de cáncer, incluyendo linfoma no Hodgkin, el cáncer colorrectal, melanoma maligno, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y el adenocarcinoma de pulmón. Ambos *RAS* y *BRAF*

son constituyentes esenciales de la vía de señalización RAS-MAPK,

que afecta a la división celular, la diferenciación, y la secreción. mutaciones de línea germinal en estos genes están asociados con la neurofibromatosis tipo 1 (pag. 279) Y el grupo / Costello Noonan / cardio-faciocutaneous de los síndromes (pp. 220-221), Que están asociados de forma variable con un mayor riesgo tumor.

estudios de transfección de ADN también han conducido a la identificación de otros oncogenes que no se han demostrado a través de estudios retrovirales. Éstos incluyen *REUNIÓ (* papilar hereditario carcinoma de células renales), *TRK, el MAS,* y *RET (* neoplasia endocrina múltiple tipo 2, véase pp. 119-120 ; tablas 14.4 , 14.9).

Función de oncogenes

productos oncogénicos tienen consistentemente un papel en el control de la proliferación y diferenciación celular en el proceso conocido como **transducción de la señal intracelular.** Este es un complejo de múltiples etapas vía de la membrana celular, a través del citoplasma al núcleo, que involucra una variedad de tipos de producto proto-oncogen implicado en retroalimentación positiva y negativa bucles necesario para la proliferación celular y la diferenciación precisa (Figura 14.5).

Los protooncogenes son altamente conservados, estando presente en una variedad de diferentes especies, lo que indica que es probable que tengan funciones biológicas esenciales. Actúan de tres maneras principales en el proceso de transducción de la señal: (1) a través de la fosforilación de serina, treonina, y los residuos de tirosina de las proteínas de la transferencia de grupos fosfato desde el ATP; esto conduce a la alteración de la configuración de la activación de la actividad quinasa de proteínas y la generación de sitios de atraque para proteínas diana, lo que resulta en la transducción de señal; (2) a través del difosfato de guanosina

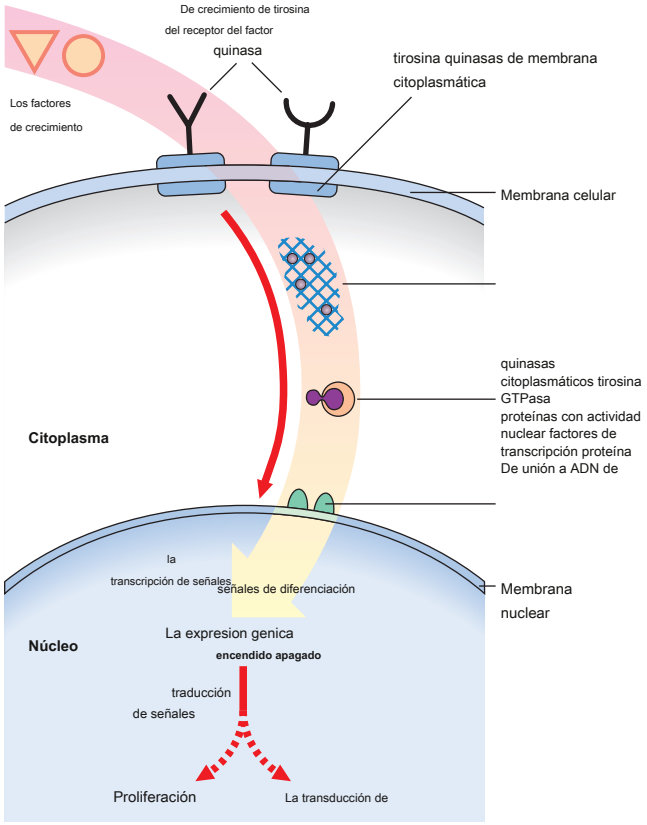


FIGURA 14.5 esquema simplificado de los pasos en ción transducción de señales y la transcripción a partir de la superficie celular al núcleo. La vía lular intracel- amplifica la señal por una cascada que implica uno o más de los pasos.

trifosfato de guanosina (GDP-GTP) ciclo como intermedios de reinstalación de la señal de transducción de membrana asociada a tirosina quinasas a serina treonina quinasas (incluye la *RAS* familia); o (3) a través de proteínas localizadas en el núcleo que controlan el progreso a través del ciclo celular, la replicación del ADN, y la expresión de genes.

Tipos de Oncogene

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento estimulan las células para crecer mediante la unión a receptores de factores de crecimiento y gobiernan la transición de una célula a partir de G_0 al inicio del ciclo celular (pag. 30). La V- *SIS* oncogén, que codifica parte de la biológicamente activa del factor de crecimiento subunidad B derivado de plaquetas, actúa como un factor de crecimiento. Cuando v-SIS oncoproteína se añade a cultivos de células que se transforman, comportándose como células neoplásicas sus aumentos de las tasas de crecimiento y pierden la inhibición por contacto. In vivo forman tumores cuando se inyectan en ratones desnudos. productos de oncogenes que muestran homología con fibroblastos factores de crecimiento incluyen *HST* y *EN T-* 2, que se amplifica en cánceres de estómago y en melanomas malignos, respectivamente.

Los receptores del factor de crecimiento

Muchos oncogenes codifican proteínas que forman los receptores de factores de crecimiento, que poseen dominios de tirosina quinasa que permiten a las células para eludir los mecanismos de control normales. Más de 40 diferentes tirosina quinasas son conocidos y hay dos tipos principales: los que abarcan la membrana celular (receptores de tirosina quinasas del factor de crecimiento), y los situados en el citoplasma (tirosina quinasas no receptoras). Ejemplos de tirosina quinasas incluyen *ERBB,*

que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico, y la relacionada *De ERBB2 (HER2)* oncogén. Las mutaciones, reordenaciones, y amplificación de *erbB2* como resultado la activación independiente de ligando, asociado con el cáncer del estómago, páncreas y ovario. Las mutaciones en *EQUIPO* y *PDGFRA* ocurrir en el síndrome de tumor del estroma gastrointestinal esporádica y hereditaria (conocido como GIST) como resultado de **mutaciones puntuales.** mutaciones germinales

solo no causan la carcinogénesis.

Intracelulares factores de transducción de señales

Como se ha mencionado en la sección anterior, hay dos formas de transducción de proteínas de señal intracelular con actividad GTPasa y serina treonina quinasas citoplasmáticas (ver Figura 14.5). Los ejemplos de ambos se encuentran en la vía RAS-MAPK, con mutaciones en *RAS* genes que conducen a aumento de la actividad o sostenida GTPasa, y mutaciones en *BRAF* lo que resulta en la transmisión sostenida o el aumento de una señal que promueve el crecimiento al núcleo.

DNA-Binding proteínas nucleares

Estas proteínas se unen a ADN de una sola o de doble cadena, por lo general en el surco mayor si la unión es específica de la secuencia. Por lo tanto, son factores de transcripción específicos que activan o suprimen secuencias de ADN vecinos. Las mutaciones en *c-MYC* se encuentran en muchos tipos de cáncer y la c-MYC activa oncoproteína expresión de muchos genes a través de cuadro de secuencias promotor de unión y el reclutamiento de histona acetiltransferasas. También tiene un papel directo en el control de la replicación del ADN y la sobreproducción resulta en la proliferación celular persistente.

Factores del ciclo celular y la apoptosis

La regulación anormal del ciclo celular (pag. 30), Por ejemplo a G_1 cuando una célula se encuentra comprometida en la síntesis de ADN en la fase S,

o G_2 para la división celular en la fase de mitosis (M), puede resultar en un crecimiento celular incontrolado. Esto puede ser a través de factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, GTPasas o proteínas nucleares, o la pérdida de factores inhibidores conducir a la activación de las quinasas dependientes de ciclina, tales como la ciclina D1. Por otra parte, la pérdida de los factores que conducen a la muerte celular programada normal, **apoptosis** (pag. 104), Puede dar lugar a la supervivencia celular prolongada como un mecanismo de desarrollo de algunos tumores. La activación de la *BCL2* oncogén a través de reordenamientos cromosómicos se asocia con la inhibición de la apoptosis, dando lugar a ciertos tipos de linfoma.

Transducción de Señales y las facomatosis

facomatosis deriva del griego *phakos,* significa 'lenteja' (es decir, 'objeto en forma de lenteja-'), originalmente en referencia a tres condiciones con benigna lesiones-neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y enfermedad de Von Hippel-Lindau. Ahora tenemos incluyen el síndrome nevoide carcinoma de células basales (Gorlin), enfermedad de Cowden, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jegher, y poliposis juvenil en este grupo. Los genes para estas condiciones son conocidos y están normalmente activo dentro de la transducción de señales intracelular, y sus productos proteicos son **supresores de tumores.**

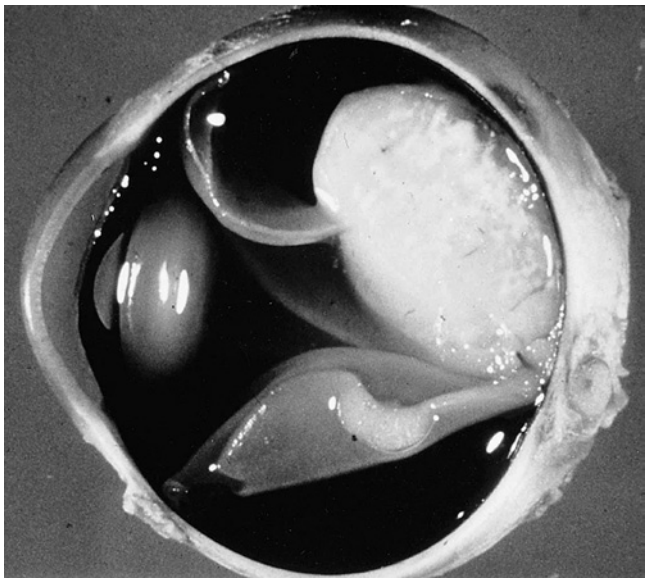


FIGURA 14.6 Sección de un ojo que muestra un retinoblastoma in situ.

Los genes supresores de tumores

El estudio de cáncer hereditario humano se ha identificado la existencia de **genes supresores de tumores,** que constituyen el mayor grupo de genes de cáncer hereditario.

Los estudios realizados en la década de 1960, que implicaban la fusión de células malignas con células normales en cultivo, dieron como resultado la supresión del fenotipo maligno en los híbridos. Malignidad se repitió con la pérdida de ciertos cromosomas de los híbridos, lo que sugiere que las células normales contienen un gen (s) con actividad supresora de tumores que, en caso de pérdida o inactiva, como resultado de malignidad y se comportó como un rasgo recesivo. El paradigma para nuestra comprensión de la biología de los genes supresores de tumor es el retinoblastoma tumor ocular (Rb). Es importante apreciar, sin embargo, que una mutación de línea germinal en un gen supresor de tumor (como con un oncogén) no lo hace por sí mismo provocar carcinogénesis: además mutación somática en uno o más loci es factores necesarios y ambientales, tales como radiación ionizante, puede ser significativo en el proceso.

retinoblastoma

Se trata de un raro cáncer infantil, pero altamente maligna de las células en desarrollo de la retina del ojo, por lo general ocurre antes de los 5 años de edad (Figura 14.6). diagnóstico y tratamiento tempranos se asocian con un buen resultado a largo plazo. Rb puede ocurrir ya sea de forma esporádica, la forma llamada no hereditaria, o ser familiar, la llamada forma hereditaria, que se hereda de una manera autosómica dominante. casos no hereditarios por lo general implican un solo ojo, mientras que los casos hereditarios pueden ser unilaterales, pero son más comúnmente bilateral o multifocal en un ojo. La forma familiar tiende también a presentar en una edad más temprana que la forma esporádica.

En dos Hit 'Hipótesis

En 1971 Knudson estudió la epidemiología de los dos tipos de Rb y avanzó una hipótesis 'de dos hits' para explicar la aparición de este tumor poco frecuente en pacientes con y sin una historia familiar positiva. Propuso que los individuos afectados con antecedentes familiares positivos habían heredado un gen no funcional que estaba presente en todas las células del individuo, conocido como **mutación germinal,** con el segundo gen en el mismo locus quedar inactiva somáticamente en una célula de retina en desarrollo (Figura 14.7 *UNA*). La aparición de una segunda mutación probablemente fue dado el gran número de células de la retina, lo que explica el patrón de herencia autosómico dominante. Esto explicaría también la observación de que en hereditaria Rb los tumores eran a menudo (pero no siempre) bilateral y multifocal. Por el contrario, en la forma no hereditaria o esporádica, *dos* inactivando **mutaciones somáticas**

tendría que producirse de forma independiente en la misma celda retinoblasto (véase Figura 14.7 *segundo*), que era mucho menos probable que ocurra, lo que explica el hecho de que los tumores en estos pacientes eran a menudo unilateral, unifocal, y se presentan en una edad más tardía que en la forma hereditaria. Por lo tanto, aunque la forma hereditaria de Rb sigue un patrón de herencia autosómica dominante, en el

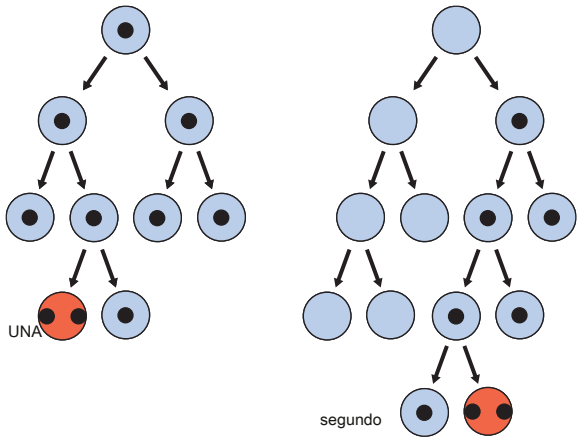


FIGURA 14.7 Retinoblastoma y Knudson de 'dos-Hit' hipó- tesis. Todas las células en la forma hereditaria (**UNA)** tener una copia mutada del gen, *RB1 (* es decir, la mutación es en el *la línea germinal).* En la forma no hereditaria (**SEGUNDO)** una mutación en *RB1* surge como cigóticos post- (*somático)* evento en algún momento temprano en el desarrollo. Se produce el tumor retinoblastoma sólo cuando tanto *RB1* genes están mutados, es decir, después de un (tro) *somático* evento, que es más probable que sea más temprano en la vida en la forma hereditaria comparación con la forma no hereditaria; también es más probable que dé lugar a tumores bilaterales y multifocales.

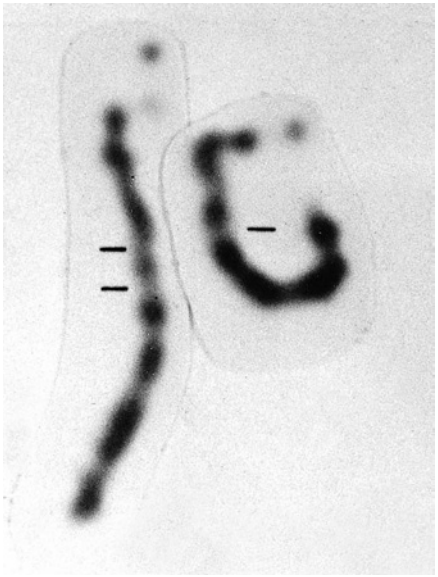


FIGURA 14.8 Dos homólogos de cromosoma 13 de un paciente con retinoblastoma que muestra una deleción intersticial de 13q14 en el homólogo de la derecha, como se indica.

nivel molecular es *recesivo* debido a que un tumor se produce sólo después de la pérdida de ambos alelos.

Aproximadamente el 5% de los niños que presentan Rb tenía otras anormalidades físicas y problemas de desarrollo. Algunos de estos niños tenían una deleción intersticial citogenéticamente visible del cromosoma 13q, y, en su debido tiempo, se determinó la región crítica común a situarse en 13q14 (Figura 14.8). Esto sugirió que también podría ser el lugar para la forma autosómica dominante familiar de Rb, que fue confirmado posteriormente por los estudios de ligamiento.

La pérdida de heterocigosidad

Mediante la comparación de secuencias de ADN de ambos sangre periférica y el tumor Rb en niños con Rb heredado se demostró que no había pérdida de un alelo en el locus Rb en el material tumoral. Esto se conoce como **pérdida de heterocigosidad** (LOH). En Figura 14.9 *UNA*
la madre transmite el gen Rb junto con el alelo 2 en un locus marcador estrechamente vinculados. El padre es homocigoto para el alelo 1 en este lugar, por lo que el niño muestra *heterocigosidad* en este locus. Sin embargo, el análisis de tejido tumoral revela aparente *homocigosis*
para el alelo 2, que es debido a la pérdida del alelo de origen paterno 1-LOH en el material compatible con tumor con la hipótesis 'de dos hits' de Knudson.

LOH se puede producir a través de varios mecanismos somáticos, se ilustra en la Figura 14.9 *segundo* -Pérdida de un cromosoma a través de mitótica no disyunción (pag. 34), La no disyunción y reduplicación, la recombinación mitótica (que conduce a la homocigosidad para el alelo mutante), la conversión de genes, deleción del gen, y una mutación puntual. Observación de los reordenamientos citogenéticas consistentes en otros tumores malignos ha conducido a la demostración de LOH en un número de otros tipos de cáncer (Tabla 14.2).

La función de genes supresores de tumores

El paradigma Rb, donde ausencia del producto del gen en el estado homocigótico conduce al desarrollo del tumor, indica que la función normal de los genes supresores de tumores es la de suprimir la proliferación celular inapropiada. Más apoyo para el *RB1* gen que actúa como un supresor de tumor proviene del observación de que los individuos con hereditaria Rb tienen un mayor riesgo de desarrollar segundos nuevas enfermedades malignas más tarde en la vida, incluyendo el osteosarcoma, fibrosarcoma y el condrosarcoma.

los *RB1* Gen / proteína p105-Rb

los *RB1* gen especifica una transcripción de 4,7 kilobases (kb) que codifica una proteína nuclear llamado p105-Rb, que se asocia con el ADN y está implicado en la regulación del ciclo celular. La proteína forma un complejo con un inhibidor de oncogén regulado de un factor de transcripción llamado *E2F,* y el complejo interfiere con la capacidad de *E2F* para activar la transcripción de algunas proteínas clave requeridos para la síntesis de ADN. Cuando se hiperfosforilada p105-Rb este complejo hace la forma y el ciclo celular procede a la fase S (pag. 30). En presencia de anormal p105-Rb, retinoblastos no diferencian normalmente. Estos resultados destacan los mecanismos potencialmente complejas de interacción entre oncogenes, genes supresores de tumor, y el ciclo celular en la biología del cáncer.

TP53

La proteína p53 se identificó por primera vez como una proteína de célula huésped se unen al antígeno T, el oncogén transformante dominante del SV40 del virus de tumor de ADN. Después de la murino *p53* gen fue clonado se demostró ser capaz de cooperar con activado *Ras* y actuar como un oncogén transformar células primarias de roedor in vitro, a pesar de que las células de roedores expresan el tipo salvaje o normal *p53.*

Después, *inactivación* de *p53* fue encontrado con frecuencia en células de eritroleucemia inducida por el virus Friend murino, que condujo a la propuesta de que el *TP53* gen era, de hecho, un gen supresor de tumor.

En el hombre la *TP53* gen es el más frecuentemente mutado de todos los genes del cáncer conocidos. Alrededor del 20% al 25% de mama y

Tabla 14.2 Síndromes y cánceres que muestran una pérdida de heterocigosidad y su Localización cromosómica

Síndrome o cáncer	Localización cromosómica
retinoblastoma	13q14
osteosarcoma	13q, 17p
tumor de Wilms	11p13, 11p15, 16q
El carcinoma renal	3p25, 17p13
la enfermedad de von Hippel-Lindau	3p25
carcinoma de vejiga	9q21, 11p15, 17p13
carcinoma de pulmón	3p, 13q14, 17p
El carcinoma de mama	11p15, 11q, 13q12, 13q14, 17p13, 17q21
rabdomiosarcoma	11p15, 17p13
hepatoblastoma	5q, 11p15
Cáncer gástrico	1p, 5q, 7q, 11P, 13q, 17p, 18p
Poliposis adenomatosa familiar	5q21
El carcinoma colorrectal	1p, 5q21, 8p, 17p13, 18q21
Neurofibromatosis (NF1, enfermedad de von Recklinghausen)	17q
Neurofibromatosis II (NF2)	22q
meningioma	22q
Neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN1)	11q
Melanoma	9p21, 17q
ovárica	11q25, 16q, 17q
Pancreático	9p21, 13q14, 17p13
Cancer de prostata	1p36, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q

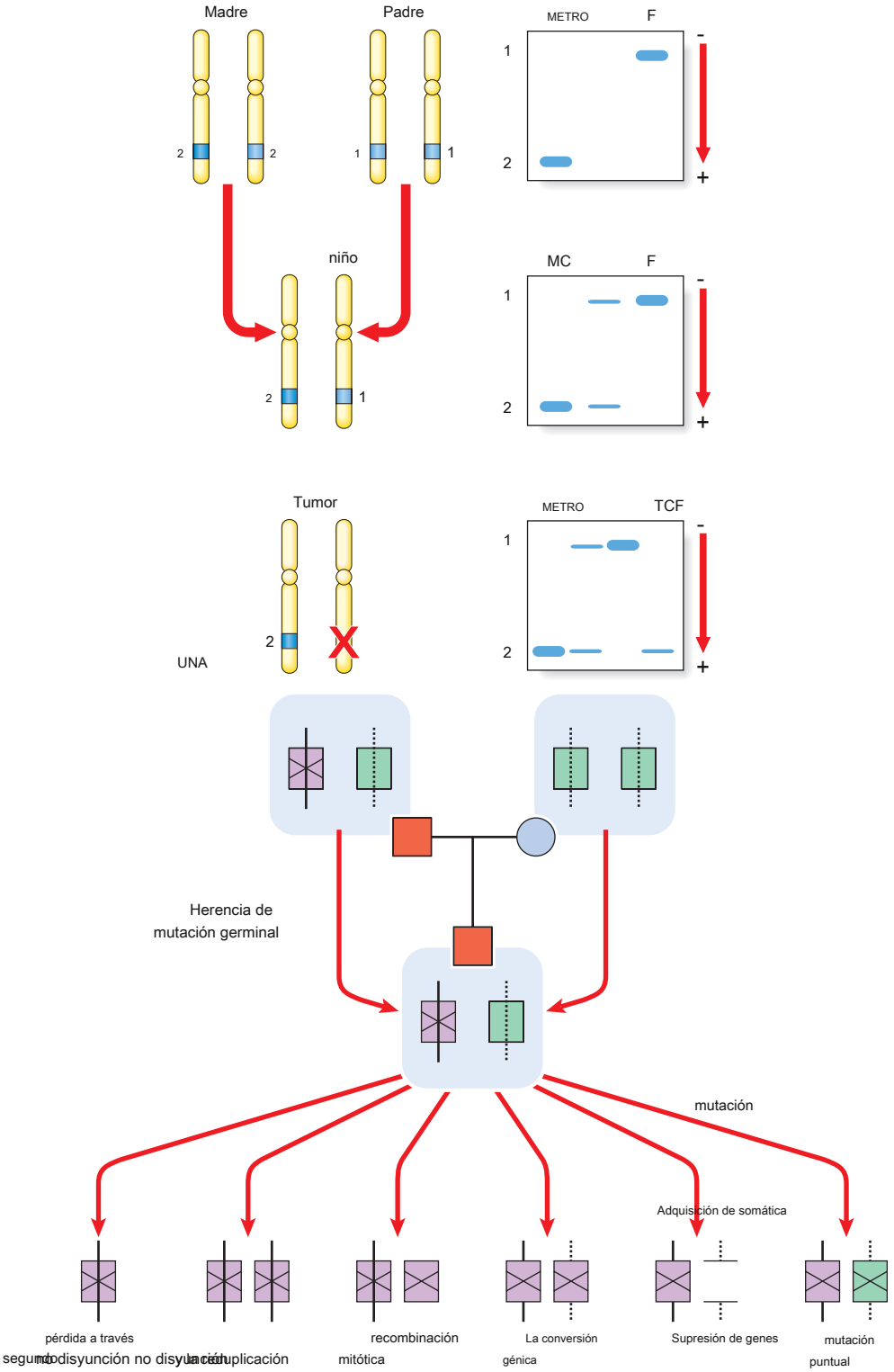


FIGURA 14.9 UNA, Representación esquemática de la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el desarrollo de un tumor. La madre (M) y el padre (F) son ambos homocigóticos para alelos diferentes en el mismo locus, 2-2 y 1-1, respectivamente. El niño (C) será por lo tanto constitucionalmente heterocigoto, 1-2. Si un análisis de ADN de un tumor en **ese locus revela sólo un único alelo, 2, esto es consistente con LOH. SEGUNDO, representaciones esquemáticas de los mecanismos que causan el 'segundo golpe' que** conduce a la formación del retinoblastoma.

más de 50% de la vejiga, colon, y cánceres de pulmón se han encontrado para tener *TP53* mutaciones que ocurren en diferentes codones pero se agrupan en regiones altamente conservadas en los exones 5 a 10. Esto es en contraste con *TP53* mutaciones en carcinoma hepatocelular, que se producen en un 'punto caliente' en el codón 249. El cambio de base en este codón mutado, por lo general G a T, podrían ser el resultado de una interacción con el carcinógeno aflatoxina B_1, los cuales está asociado con el cáncer de hígado en China y Sudáfrica, o con el virus de la hepatitis B, que también está implicado como un factor de riesgo en los hepatomas. La aflatoxina B_1 es un aflatoxina ubicua-contaminación de los alimentos en estas áreas y un mutágeno en muchas especies animales, induciendo G a T sustituciones en los experimentos de mutagénesis.

Los cánceres con frecuencia tienen una tasa de muerte celular disminuida a través alterado apoptosis, y un importante activador de la apoptosis es *TP53* - por lo tanto p53 se ha acuñado el 'guardián del genoma'. La proteína p53 es un complejo multimérico y funciona como un sitio de control de punto de control en el ciclo celular en G_1 antes de la fase S, la interacción con otros factores, incluyendo ciclinas y p21, la prevención de ADN dañado a través normal 'desgaste' de ser replicado. monómeros de proteína p53 mutante son más estables que las proteínas p53 normales y pueden formar complejos con la de tipo salvaje normales *TP53,* actuando de una manera dominante negativa para inactivar ella.

Síndrome de Li-Fraumeni

Debido a que las mutaciones en *TP53* parece ser un evento común en la génesis de muchos tipos de cáncer, hereditario o mutación de la línea germinal *TP53* se espera que tenga consecuencias graves, y de hecho causas **síndrome de Li-Fraumeni.** Los miembros de familias con este síndrome poco frecuente, hereda como un rasgo autosómico dominante, son altamente susceptibles a una variedad de tumores malignos en una edad temprana, incluyendo los carcinomas suprarrenales, sarcomas y cáncer de mama. Las mutaciones puntuales en regiones altamente conservadas de la *TP53* de genes (codones 245 a 258) son comunes, con el análisis de tumor pérdida del alelo normal revelando.

La epigenética y el cáncer

Gran parte de este capítulo se describen síndromes de cáncer familiar que siguen la herencia mendeliana, que se caracteriza por mutaciones en genes específicos de la enfermedad. Sin embargo, no hay discusión sobre la genética del cáncer es completa sin tener en cuenta los mecanismos epigenéticos. Como se discutió en Capítulo 9 (pag. 121), **epigenética** se refiere a cambios heredables a la expresión de genes que son *no* debido a las diferencias en el código genético. Tal expresión génica se puede transmitir de forma estable a través de divisiones celulares, tanto la mitosis y la meiosis. En el cáncer, ya se conoce mucho acerca de alteraciones en el estado de metilación del genoma, tanto *hipo* metilación y *hiper* metilación, y en este apartado también discutimos longitud de los telómeros y el cáncer.

La metilación del ADN y la impronta genómica

La metilación del ADN es una **epigenética** fenómeno (pag. 121), Y es el mecanismo responsable de X-inactivación (pag. 122) Y la impronta genómica (pag. 77). La metilación del ADN tiene el efecto de silenciamiento de la expresión de genes y mantenimiento de la estabilidad del genoma, especialmente en las zonas donde hay una gran cantidad de ADN repetitivo (heterocromatina), que de otro modo podrían ser erróneamente que participan en eventos de recombinación que conducen a la alteración en la regulación de los genes adyacentes. La relevancia de esta para el cáncer surgió en 1983 cuando los estudios mostraron que los genomas de las células cancerosas eran *hipo* alcanos metilados en comparación con los de las células normales, principalmente dentro de ADN repetitivo. Esta **pérdida de impresión (LOI)** puede conducir a la activación de un alelo que es normalmente silencioso, y por lo tanto la alta expresión de un producto que confiere el crecimiento celular ventajosa. Esto parece ser un evento temprano en muchos tipos de cáncer y puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. inestabilidad cromosómica está fuertemente asociado con el aumento de frecuencia de tumor, que es una característica de los síndromes 'cromosoma de rotura' (pag. 250), Asociado con un mayor riesgo de cáncer significativo, particularmente la leucemia y el linfoma.

De LOI y la eliminación de silenciamiento génico normal pueden conducir a la activación de oncogenes, y por lo tanto el riesgo de cáncer. Carta de intención se ha estudiado ampliamente en el *IGF2 / H19* locus en el cromosoma 11p15.5, discutió previamente en Capítulo 6 (pag. 79). factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF-2)* y *H19* se expresan normalmente a partir de los alelos paternos y maternos, respectivamente (véase Figura 6.27), pero reducida silenciamiento del alelo materno (es decir, la hipometilación) resulta en una mayor *IGF2* expresión. Este es un evento de LOI común a través de una amplia gama de tipos comunes de tumores (por ejemplo, pulmón, hígado, colon, ovario), así como el tumor de Wilms en la que se identificó primero.

Tal como *hipo* metilación puede conducir a la activación de oncogenes, el efecto opuesto de *hiper* metilación también puede dar lugar a un aumento del riesgo de cáncer, en este caso a través de silenciamiento de genes supresores de tumores. hipermetilación aberrante generalmente afecta islas CpG de nucleótidos (C y G adyacentes a cada p, fosfodiéster, enlace), que son en su mayoría no metilado en las células somáticas. Esto se traduce en cambios en la estructura de la cromatina (hypoacetylation de histona) que el silencio eficazmente la transcripción. Cuando los genes implicados en la actividad reguladora celular son silenciados, las células tienen una ventaja de crecimiento. hipermetilación temprana ha sido detectada en el cáncer de colon. Los efectos de la metilación alterada que conducen al cáncer se resumen en Figura 14.10 , Aunque el mecanismo (s) que inician los procesos son poco conocidos.

Longitud de los telómeros y el cáncer

Los telómeros son estructuras especializadas de la cromatina en los extremos de los cromosomas (pag. 25) Y tienen una función protectora. La secuencia de ADN es específica y consiste en múltiples repeticiones en tándem de doble cadena como sigue: TTAGGG. Esta secuencia es aproximadamente de 10 a 15 kb de longitud en las células humanas y está obligado por proteínas específicas. También es el sustrato para la telomerasa, una enzima que puede alargar los telómeros en aquellas células en las que se expresa. El tramo final de ADN en la punta de los telómeros es un saliente monocatenario de 150 a 200 nucleótidos. La telomerasa reconoce la 3 ' terminar del voladizo, lo que permite el alargamiento de proceder.

Cada división celular parece resultar en la pérdida de algunas repeticiones TTAGGG porque las ADN polimerasas convencionales no pueden replicar un cromosoma lineal en su totalidad, conocido como el 'problema-replicación extremo'. Esta pérdida progresiva de la longitud de los telómeros es una forma de reloj celular se cree que está vinculado tanto envejecimiento y la enfermedad humana. Esta relación se muestra gráficamente en la Figura 14.11 . Cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta, hay una pérdida de la protección y una consecuencia es cromosómica, y por lo tanto genómico, inestabilidad, lo que reduce la viabilidad celular. telómeros cortos son una característica de los síndromes de envejecimiento prematuro, tales como ataxia telangiectasia, y otros trastornos cromosoma de rotura (pag. 250), Asociado con el cáncer de inicio temprano. Parece ser que la *tarifa* de acortamiento de los telómeros se incrementa marcadamente en estas condiciones, de modo que las células y tejidos literalmente 'edad' más rápidamente. Sin embargo, algunas células cancerosas expresan altos niveles de telomerasa, por lo que el mantenimiento de la viabilidad celular. Más

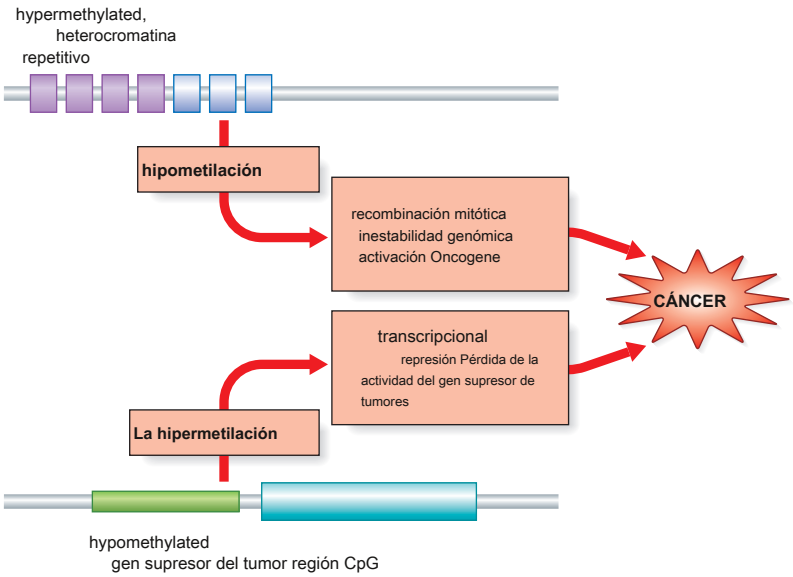


FIGURA 14.10 La metilación del ADN y el cáncer. El esquema superior muestra una región de secuencia de ADN repetitivo hypermethylated (heterocromatina). Cuando esta pierde su huella metilación, la inestabilidad cromosómica puede dar como resultado, que puede conducir a la activación de oncogén (s). En el panel inferior, hypomethylated tramos de la secuencia CpG (pag. 185) Convertido metilado, lo que resulta en la supresión transcripcional del supresor de tumores y genes reguladores celulares.

tejido metastásico contiene células positivas de telomerasa, lo que sugiere que se requiere la telomerasa para sostener dicho crecimiento, pero las células cancerosas en general tienen telómeros relativamente cortos. Por lo tanto, la activación de la telomerasa en el cáncer rescata telómeros cortos *y* perpetúa células genómicamente inestable.

Genética de cánceres comunes

Aproximadamente el 5% de los colorrectal y de mama surgen como resultado de un gen de susceptibilidad al cáncer hereditario. Una proporción similar de muchos otros cánceres se deben a factores genéticos heredados que predisponen, pero hay algunas excepciones notables en el que sólo una muy baja incidencia de una herencia dominante predisposición se registra. Estos incluyen el pulmón y el cuello uterino, así como leucemias, linfomas y sarcomas. En estos agentes externos o estímulos, y / o eventos genéticos estocásticos, se supone que son los principales factores. Sin embargo, los estudios sobre el cáncer colorrectal y de mama común, han proporcionado grandes conocimientos sobre la genética del cáncer.

El cáncer colorrectal (CCR)

Aproximadamente 1 de cada 40 personas en los países desarrollados de Europa occidental y América del Norte van a desarrollar cáncer del intestino o colon, y una comprensión del desarrollo de la tumorigénesis colorrectal ha arrojado luz sobre la carcinogénesis en general.

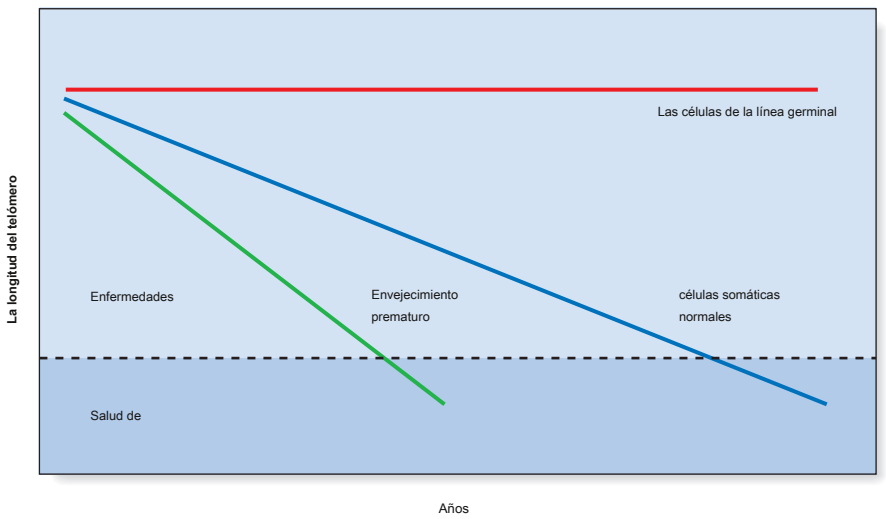


FIGURA 14.11 longitud de los telómeros más de edad, en la vida normal y síndromes de envejecimiento prematuro. Las únicas células en el cuerpo que mantener la longitud de los telómeros durante toda la vida, y que tienen altos niveles de telomerasa, son los de la línea germinal. Las células somáticas, en ausencia de la enfermedad, experimentan una disminución lenta y progresiva en la longitud de los telómeros durante toda la vida, por lo que la enfermedad y el cáncer se convierten en un riesgo cada vez mayor en los ancianos. En síndromes de envejecimiento prematuro, el proceso de acortamiento de los telómeros se acelera, y el riesgo de cáncer se vuelve alta de la vida adulta temprana en adelante.

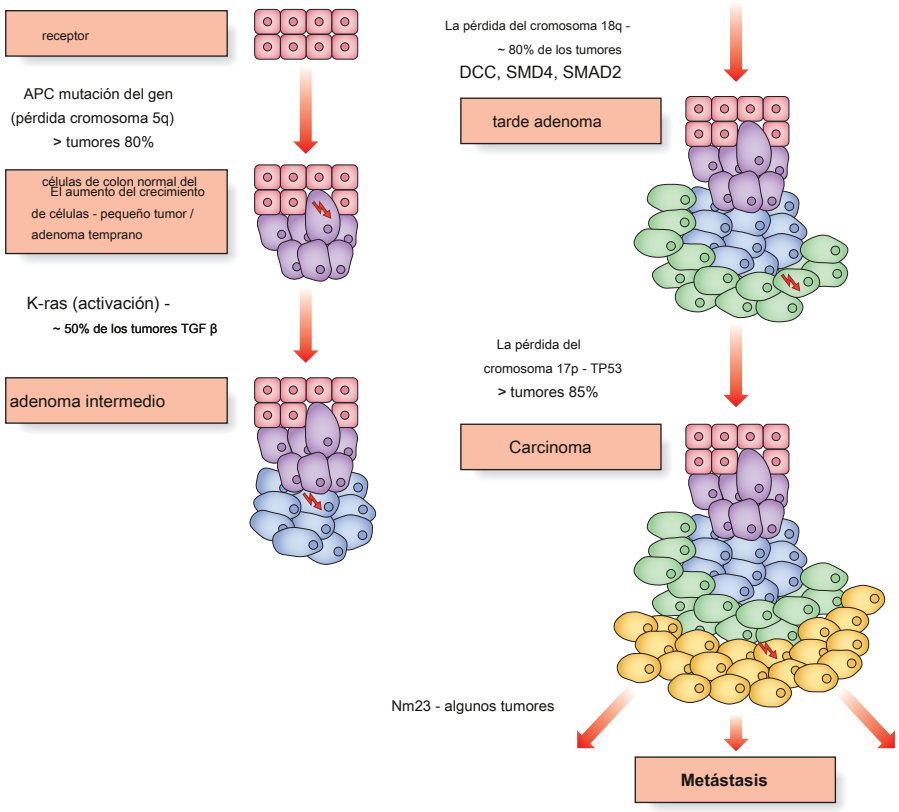


FIGURA 14.12 **El desarrollo del cáncer colorrectal es un proceso de múltiples etapas de la acumulación de errores genéticos en las células. los** ***flechas rojas*** representar un nuevo evento mutación crítica, seguida de la expansión clonal. En la etapa de carcinoma, las células proliferantes contienen todos los errores genéticos que se han acumulado.

Proceso de varias etapas de la carcinogénesis

Se cree que la mayoría de los CRC a desarrollarse a partir de adenomas benignos ", aunque sólo una pequeña proporción de adenomas proceder a cáncer invasivo. Histológicamente, pólipos adenomatosos menores de 1 cm de diámetro rara vez contienen áreas de cambio carcinomatosa, mientras que aumenta el riesgo de cambio carcinomatosas a 5% a 10% cuando un adenoma llega a los 2 cm de diámetro. La transición de un pequeño pólipo adenomatoso a un cáncer invasivo se cree que tomar entre 5 y 10 años. Los pólipos adenomatosos de menos de 1 cm de **diámetro tienen mutaciones en el *RAS***

gen en menos de 10% de los casos. Como el tamaño del pólipo aumenta a entre 1 y 2 cm, **la prevalencia de *RAS* mutaciones de genes pueden alcanzar el 40%, aumentando a** aproximadamente 50% en CRCs en toda regla.

Del mismo modo, la pérdida del alelo del cromosoma 5 marcadores se produce en aproximadamente el 40% de los pólipos adenomatosos y 70% de los carcinomas. Las **deleciones en el cromosoma 17p en la región que contiene el *TP53* gen se produce en** más de 75% de los carcinomas, pero este es un hallazgo poco común en los pólipos pequeñas o de tamaño intermedio. Una región en 18q se elimina en aproximadamente el 10% de las pequeñas adenomas, elevándose a casi el 50% cuando el adenoma **muestra focos de carcinoma invasivo, y en más de 70% de los carcinomas (Figura 14.12). Genes en este locus incluyen eliminan en el cáncer colorrectal (*DCC), SMAD2,* y *SMAD4,* siendo esta última parte del factor de crecimiento transformante β (TGF β)**

vía (pag. 105). En algunas mutaciones en el CRC *TGF β*
gen del receptor han sido identificados. los *DCC* gen muestra homología con la familia de genes que codifican moléculas de adhesión celular-y las interacciones **célula-célula y célula-membrana basal se pierden en malignidad manifiesta. *DCC* se** expresa en mucosa colónica normal, pero está reducido o ausente en carcinomas colorrectales.

Parece que las mutaciones de la *RAS* y *TP53* genes y LOH en 5q y 18q se acumulan durante la transición de un pequeño adenoma 'benigna' a carcinoma. La acumulación de alteraciones, en lugar de la secuencia, parece ser crucial. Más de uno de estos cuatro alteraciones se ve en sólo el 7% de los adenomas tempranos pequeños. Dos o más alteraciones se observan con mayor frecuencia cuando los adenomas progresan en tamaño y muestran características histológicas de malignidad. Más del 90% de los carcinomas muestran dos o más alteraciones, y aproximadamente el 40% muestran tres.

El proceso de varias etapas del desarrollo del cáncer es probable que sea una simplificación excesiva. La distinción entre los oncogenes y los genes supresores **de tumores (Tabla 14.3) No tiene**

Tabla 14.3 Algunos cánceres familiares o cáncer Síndromes debido a mutaciones supresoras tumorales

Trastorno	Gene	Lugar
retinoblastoma	*RB1*	13q14
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*	5q31
síndrome de Li-Fraumeni	*TP53*	17p13
síndrome de von Hippel-Lindau	*BVS*	3p25-26
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	*JUBILADO*	10q11.2
El cáncer de mama-ovario	*BRCA1*	17q21
Cáncer de mama	*BRCA2*	13q12-13
Cáncer gástrico	*CDH1*	16q22.1
tumor de Wilms	*WT1*	11p13
neurofibromatosis	*NF1*	17q12-22

siempre han sido claros; por ejemplo, la *JUBILADO* oncogén y *NEM2* (pag. 113). Además, la misma mutación en algunos de los síndromes de cáncer hereditario (pag. 189) Puede dar lugar a cánceres en diferentes sitios en diferentes individuos, que podrían ser la consecuencia de mutaciones somáticas variables, la variación en el fondo (línea germinal) genética, o la exposición ambiental separadas.

Tumor Perfiles de ADN y mutación Firmas

El advenimiento de la secuenciación de nueva generación ha mejorado de manera espectacular está en marcha para montar grandes datos sobre el genoma del cáncer, curada a través de sitios de nuestra comprensión de la genética del cáncer y un esfuerzo global tales como el Catálogo de mutaciones somáticas en Cáncer (cósmica). Mientras que las técnicas citogenéticas y microarray CGH-puesto de relieve la importancia de somática múltiple, y, eventos genéticos a menudo recurrentes en la tumorigénesis, tales como reordenamientos cromosómicos perturbadores y la pérdida del alelo, los perfiles de ADN de tejido tumoral está tomando la biología del cáncer, el tratamiento, el seguimiento y la vigilancia a un completamente nuevo nivel. Las múltiples eventos mutacionales que tienen lugar se pueden presentar de forma esquemática en la forma representada en la Figura 14.13 .

Estamos aprendiendo de esta tecnología que un gran número (a menudo miles) de eventos mutacionales se producen en el tejido tumoral en comparación con el análisis de ADN de la línea germinal en un individuo afectado, y hay probabilidad de ser algunas similitudes, así como muchas diferencias entre el perfil de ADN de los tumores de dos personas, a pesar de que el diagnóstico histológico es el mismo. Esto ha dado lugar a la noción de 'firmas' de mutacionales procesos de deriva de la observación de que diferentes procesos mutacionales parecen estar asociados con diferentes combinaciones de tipos de mutación. Muchas de las diferencias entre los perfiles de tumores comprenden los llamados mutaciones 'pasajero', es decir, variantes que se generan pero relativamente no contributivos en la conducción de la proliferación celular.

En principio todas las clases de mutación, por ejemplo, sustituciones, indeles, reordenamientos, y otros, se pueden incorporar en las características genómicas que definen una firma mutacional. Sin embargo, hasta la fecha se han establecido las firmas con mayor claridad de las seis clases de base de sustitución-C> A, C> G, C> T, T> A, T> C, T> G. COSMIC enumera actualmente 30 firmas basadas en el patrón de estas sustituciones en diferentes genomas del cáncer que han sido estudiados, y se muestran dos ejemplos en Figura 14.14 . A medida que se conoce más acerca de la especificidad y sensibilidad de las firmas moleculares de la esperanza y la expectativa es que el diagnóstico, el potencial metastásico, y de hecho las opciones de tratamiento, va a mejorar, con lo que este campo de la genómica en el reino del personalizado, o *precisión,* medicina.

ADN circulante tumoral (ctDNA)

Otra aplicación rápidamente emergente de la próxima generación de secuenciación en genómica del cáncer es la detección de ADN circulante tumor (ctDNA) en pacientes con enfermedad metastásica. ADN tumoral puede estar presente en el plasma de un paciente de cáncer, ya sea como células circulantes tumorales (CTC) o el ADN libre de células. Se ha demostrado que la frecuencia de CTC y ctDNA en plasma se correlaciona con la etapa del cáncer en el paciente, es decir, el más avanzado es el cáncer, mayor es la frecuencia de CTC y ctDNA; esto también se correlaciona con la supervivencia. Este principio es bien reconocida en el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la CML (pag. 180), Mediante el cual la presencia y la carga de la quimérica específica *ABL* producto de fusión se controla. Sin embargo, masivamente paralelo secuenciación (MPS) -como opuesta a alguna forma de tradicional PCR-facilita la detección y

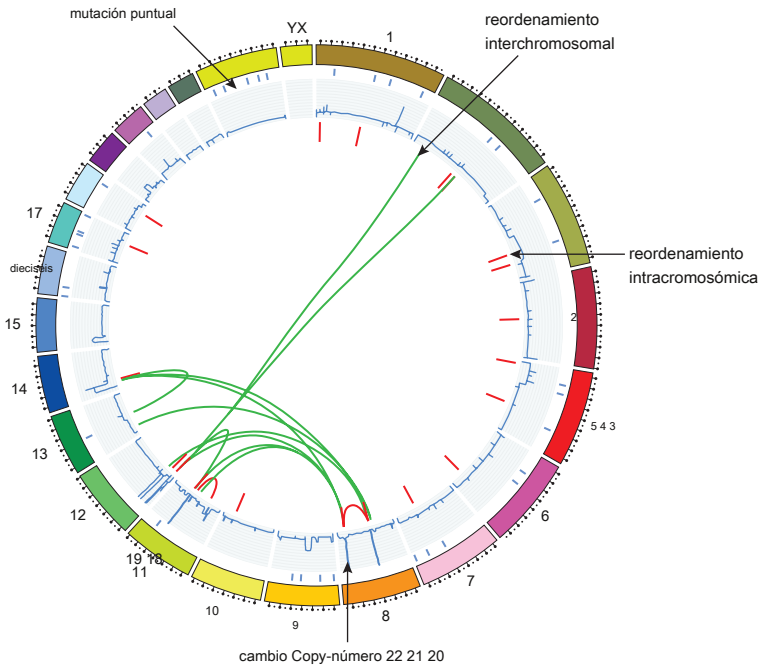


FIGURA 14.13 los perfiles de ADN en un solo genoma del cáncer. Parte del catálogo de mutaciones somáticas en una línea celular de un cáncer de pulmón de células pequeñas. cromosomas individuales se representan en el círculo exterior seguido de pistas concéntricas para mutación puntual, el número de copias y datos reordenamiento relativa a la posición de mapeo en el genoma. Las flechas indican ejemplos de los diversos tipos de somática mutación presente en este genoma cáncer. (*Reproducido con permiso de Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA 2009 El genoma del cáncer. Naturaleza 458: 719-724).*

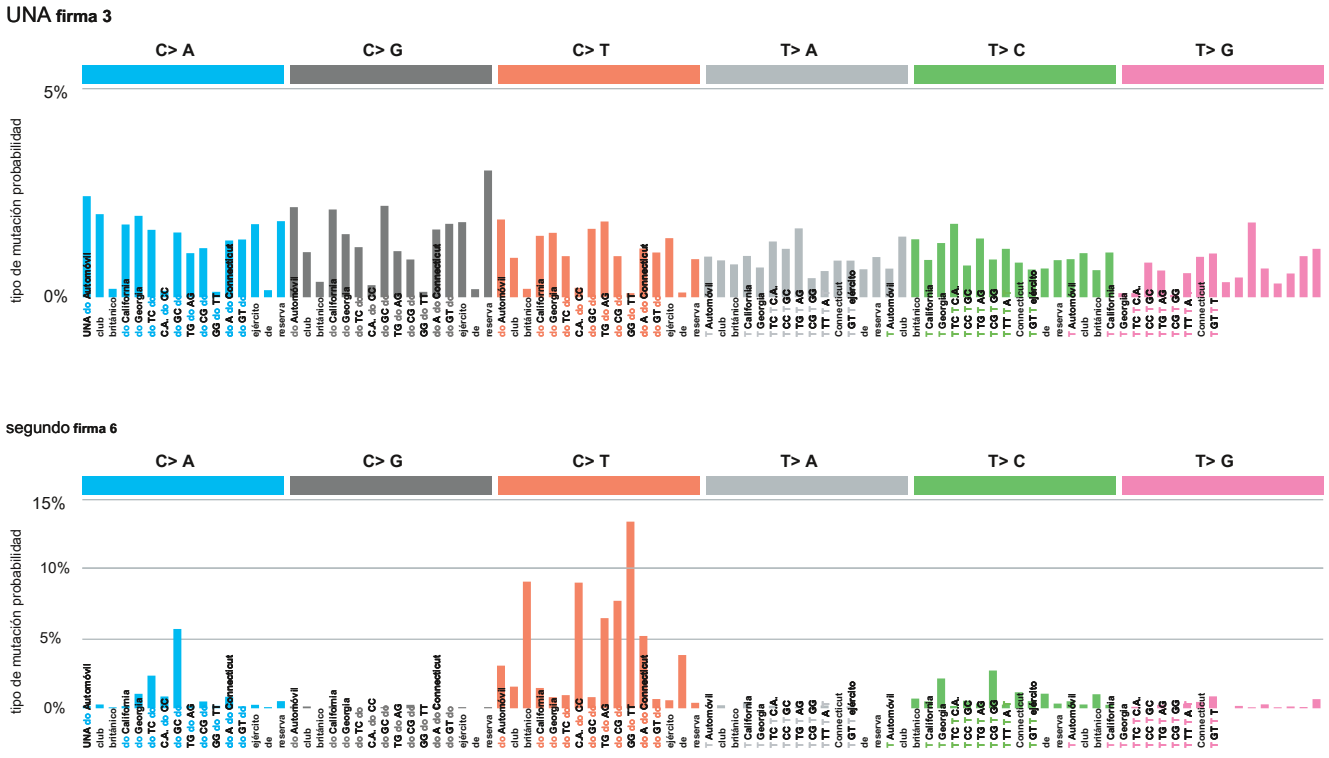


FIGURA 14.14 Ejemplos de firmas de mutaciones que aparecen en la base de la frecuencia de trinucleótidos del genoma humano. La pantalla utiliza una clasificación 96 **sustitución definido por la clase de sustitución *y* el contexto de la secuencia inmediatamente 3 ' y 5 ' a la base mutada. La probabilidad para cada uno de los seis tipos de** sustituciones y las bases mutadas se muestran en diferentes colores como barras verticales. Los tipos de mutaciones aparecen en el eje horizontal, y el porcentaje de **mutaciones atribuidos a una mutación específica en el eje vertical. A. Firma 3. Firma 3 está fuertemente asociado con la línea germinal y somática *BRCA1* y *BRCA2* mutaciones en** mama, páncreas y ovario. También se asocia con un mayor número de grandes (> 3 pb) inserciones y deleciones. Se cree que está asociada con la insuficiencia de ADN **ruptura reparación de doble hebra por recombinación homóloga. SEGUNDO. Firma 6. Firma 6 es más común en colorrectales y de útero tipos de cáncer, y asociado con la** reparación de ADN no coinciden defectuoso, como en tumores inestables de microsatélites. También se asocia con un gran número de (<3 pb) inserciones pequeñas y **deleciones en las repeticiones mono / de polinucleótidos. (** ***Adaptado de Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al 2013 Firmas de los procesos mutacionales en el cáncer humano. Naturaleza 500: 415-421, y cósmico [*** http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures].)

el seguimiento de las numerosas alteraciones genéticas que se producen en el tejido de cáncer. El desafío técnico deriva del hecho de que el ADN circulante está presente en fragmentos con una longitud media de 140-170 pb, está presente en unos pocos miles de copias amplificables por ml de sangre, y de esta sólo una fracción puede ser clínicamente relevante. Una técnica llamada-amplicón etiquetado secuenciación profunda (Tam-Seq) permite la amplificación y secuenciación profunda de regiones genómicas que abarcan miles de bases, incluso de copias individuales de ADN fragmentado.

En un enfoque de establecimiento de una clínica es el uso de MPS en muestras de tumores sólidos para identificar inicialmente reordenamientos y mutaciones genómicas específicas, y estos a continuación pueden ser identificados en plasma; Otra es utilizar tam-Sec para buscar mutaciones de los genes que se encuentran comúnmente en el **cáncer, tales como *TP53, EGFR, PIK3CA,* y *KRAS* en la enfermedad de ovario. Una** aplicación de la técnica también se puede detectar y cuantificar comúnmente se producen deleciones través de la orientación múltiples SNPs heterocigotos. Estos métodos de caracterización y seguimiento de cáncer tienen la ventaja potencial de proporcionar un perfil más amplia porque los tumores individuales pueden albergar diferentes expansiones clonales de tejido anormal que no siempre son capturados en una biopsia. Este avance emocionante va a cambiar la forma en que la detección del **cáncer en el futuro, monitorizar la respuesta al tratamiento (** Figura 14.15 **), Así como** informar al protocolo de tratamiento.

Síndromes de cánceres hereditarios

cáncer familiar es un componente importante de la obra de un genetista clínico y **comprende ambas condiciones comunes y raras (** Tabla 14.4 **). Comenzamos con** la condición de que durante muchos años fue el ejemplo más conocido de un síndrome de cáncer hereditario.

Poliposis adenomatosa familiar (FAP)

Aproximadamente el 1% de las personas que desarrollan CRC hacerlo a través de heredar el gen alterado de la FAP. Los individuos afectados desarrollan numerosos **pólipos del intestino grueso, que puede implicar su totalidad (** Figura 14.16 **). Hay un alto** grado de transformación carcinomatosa que tiene lugar en estos pólipos, con más del 90% de las personas con PAF, finalmente, el desarrollo de cáncer de intestino. cáncer gastrointestinal gástrico y superior es también un riesgo significativo en la PAF, como sabemos por la mejora de la supervivencia de las personas que han tenido cirugía colorrectal preventiva. También corren el riesgo de tumores desmoides y quistes sebáceos cutáneas y lipomas.

La identificación de un individuo con FAP y una deleción intersticial del cromosoma 5q21 llevó a la demostración de vinculación de FAP a marcadores de ADN de la región, seguido por aislamiento de la poliposis adenomatosa coli **(** ***APC)*** **gene. Los análisis de la *APC*- cánceres ligados de personas con PAF** tienen

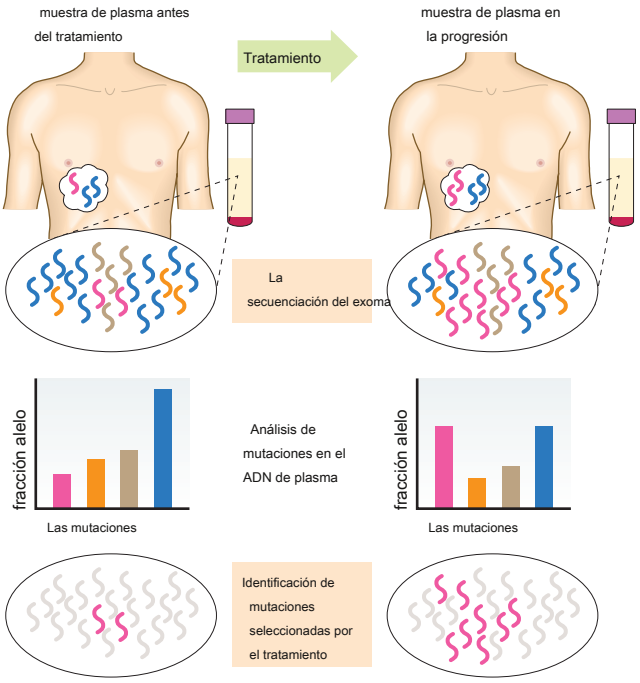


FIGURA 14.15 Identificación de cambios mutacionales asociados al tratamiento de la secuenciación del exoma de muestras de plasma en serie. Este diagrama ilustra un estudio en el que se recogió plasma antes del tratamiento para el cáncer avanzado, y después en varios puntos de tiempo-durante el tratamiento. secuenciación Exoma se realizó en ADN circulante tumor (ctDNA) a partir de plasma, y el ADN de la línea germinal. La abundancia (fracción de alelo) de mutaciones en ctDNA en diferentes puntos temporales se comparó, y demostró que algunas mutaciones aumentaron significativamente en abundancia, lo que puede indicar presiones de selección asociados con los tratamientos específicos. Algunas de las mutaciones identificadas eran conocidos para promover el crecimiento del tumor y la resistencia a los fármacos, mientras que otros eran de significado desconocido. Los estudios de este tipo a través de grandes cohortes deberían conducir a la identificación de los genes y las vías con mutaciones recurrentes.

se muestra LOH, lo que sugiere un mecanismo de acción similar de genes a nivel celular. En no hereditaria CRC LOH en 5q21 en el material tumoral es común, con *APC* siendo eliminada en el 40% y el 70% de los que ocurren esporádicamente adenomas y carcinomas del colon, respectivamente.

Síndrome de Lynch (hereditario no asociado a poliposis cáncer colorrectal-HNPCC)

Una proporción de individuos con familial CRC puede tener un pequeño número de pólipos, y los cánceres de ocurrir más frecuentemente en el proximal, o lado derecho, del colon, que a veces se llama 'sitio-específica' cáncer de colon. La edad media de aparición de cáncer de colon en esta condición es a mediados de los años cuarenta. Este síndrome de predisposición al cáncer familiar se hereda como un trastorno autosómico dominante y ahora hay una preferencia para volver a la designación del mismo nombre original de síndrome de Lynch (LS) en lugar de HNPCC. También hay un riesgo de cánceres intestinales, incluyendo el estómago, cáncer de endometrio, y una variedad de otros.

Genes de reparación del ADN Mismatch

Al buscar LOH, la comparación de marcadores de microsatélites polimórficos en el tejido del tumor y las células constitucionales en personas con LS algo sorprendentemente reveló la presencia de nuevo, en lugar de menos, alelos en el ADN de tejido tumoral. En contraste con los reordenamientos cromosómicos específicos del sitio visto con ciertas enfermedades malignas (ver Tabla 14.2), Este fenómeno, conocido como **inestabilidad de microsatélites (MSI),** es generalizada, que ocurre con todos los marcadores de microsatélites analizados, independientemente de su localización cromosómica.

Este fenómeno fue reconocido a ser similar a la observada en asociación con mutaciones en los genes conocidos como genes mutadores, tales como la *mutHLS* genes en la levadura y *Escherichia coli.* Además, el homólogo humano de los genes mutadores se encuentra en regiones de los cromosomas humanos en los que previamente habían sido mapeadas LS, lo que lleva a la rápida clonación de los genes responsables de LS en los seres humanos (Tabla 14.5). El código de los genes mutantes para un sistema de enzimas 'corrección de pruebas' y que se conoce como

genes de reparación, que detectan pares de bases no coincidentes que surgen a través de errores en la replicación del ADN o causas adquiridas (por ejemplo, mutágenos). El lugar de la *TACSTD1* gen es inusual. Se encuentra directamente aguas arriba de *MSH2* y, cuando el último exones del gen se eliminan, la transcripción de *TACSTD1* se extiende hacia *MSH2,* causando la inactivación epigenética de la *MSH2* alelo. Sin embargo, las supresiones en este gen parecen ser una causa rara de LS.

Los individuos que heredan una mutación en uno de los genes reparadores de desajustes son constitucionalmente heterocigoto para una mutación de pérdida offunction (pag. 20). La pérdida de función de la segunda copia a través de cualquiera de los mecanismos discutidos en relación con LOH (pag. 183 y Figura 14.9) da lugar a reparación de genes defectuosos que conducen a un aumento de la tasa de mutación asociada con un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Ciertas mutaciones germinales, sin embargo, parecen tener efectos negativos dominantes (pag. 20). Aunque las cuentas LS para una pequeña proporción de CRC, que se estima como 2% a 4% en general, aproximadamente el 15% de *todos* CRC exhibición de MSI, la proporción es mayor en los tumores de las personas que desarrollaron CRC a una edad más joven. Algunos de estos individuos han heredado mutaciones constitucionales en uno de los genes reparadores de desajustes en la ausencia de antecedentes familiares de CCR. Además, para las mujeres con una mutación del gen de reparación de genes constitucional, el riesgo de cáncer de endometrio es hasta un 50%.

Análisis de ADN tumoral para la evidencia de MSI se ha convertido en una primera prueba de rutina en los casos en que un diagnóstico de LS es una posibilidad. Los altos niveles de MSI son indicativos de la presencia de LS-relacionado

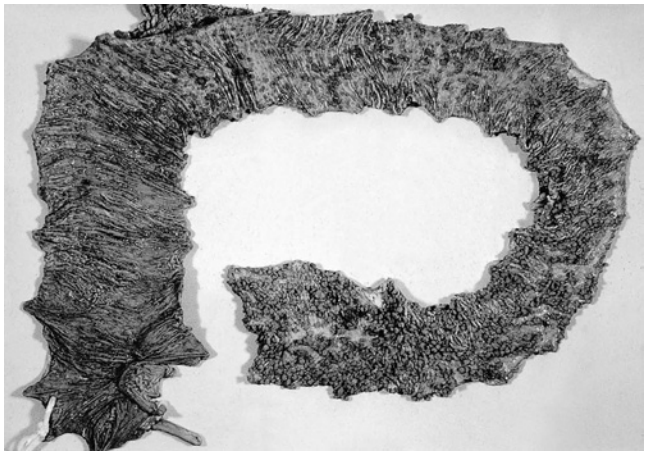


FIGURA 14.16 Large intestinal de una persona con poliposis coli abrió para mostrar múltiples pólipos en todo el colon.
(Cortesía Sr. P. Finan, Departamento de Cirugía, Hospital General, de Leeds.)

Tabla 14.4 El cáncer hereditario Síndromes familia, Modo de herencia, y gen responsable del sitio cromosómico

Síndrome	Modo de herencia de genes		cromosómica del sitio	El cáncer principal (s)
Mama / ovario familias	ANUNCIO	*BRCA1*	17q21	Mama, ovario, colon, próstata
Mama (+) de ovario familias	ANUNCIO	*BRCA2*	13q12	Mama, ovario
Poliposis adenomatosa familiar	ANUNCIO	*APC*	5q21	Colorrectal, duodenal, tiroides
El síndrome de Turcot	ANUNCIO	*APC*	5q21	Colorrectal, el cerebro
		hMLH1	3p21	
		hMSH2	2p22-21	
síndrome de Lynch	ANUNCIO	*hMLH1*	3p21	Colorrectal, endometrial, del tracto urinario, de ovarios, gástrico,
		hMSH2	2p22-21	intestino delgado, hepatobiliar
		hMSH6	2p16	
		hPMS1	2q31	
		hPMS2	7p22	
		TACSTD1	2p21	
MYH poliposis	Arkansas	*MI H*	1p33	
El síndrome de Muir-Torre	ANUNCIO	*hMSH2*	2p22-21	Como síndrome de Lynch más tumores sebáceas, de laringe
poliposis juvenil	ANUNCIO	*SMAD4 / DPC4*	18q21.1	colorrectal
		BMPR1A	10q22	
El síndrome de Peutz-Jegher	ANUNCIO	*STK11*	19p13.3	Gastrointestinal, de mama, útero, ovario, testículo
enfermedad de Cowden	ANUNCIO	*PTEN*	10q23	Mama (mujeres), tiroides (papilar), testículos (seminoma)
retinoblastoma familiar	ANUNCIO	*RB1*	13q14	retinoblastoma
síndrome de Li-Fraumeni	ANUNCIO	*TP53*	17p13	Sarcoma, mama, cerebro, leucemia, corteza suprarrenal
Neoplasia endocrina múltiple (MEN)				
El tipo I (MEN 1)	ANUNCIO	*MEN1*	11q13	Paratiroides, tiroides, pituitaria anterior, las células de los islotes pancreáticos, suprarrenales
Tipo II (MEN-2)	ANUNCIO	*JUBILADO*	10q11.2	Tiroides (medular), feocromocitoma
la enfermedad de von Hippel-Lindau	ANUNCIO	*BVS*	3p25-26	CNS hemangioblastoma, renal, pancreático, de feocromocitoma
Gorlin (carcinoma de células basales nevoide) síndrome	ANUNCIO	*PTCH*	9q22	carcinomas de células basales, el síndrome de meduloblastoma, fibromas de ovario, (queratoquiste)
El síndrome de Birt-Hogg-Dubé	ANUNCIO	*FLCN*	17p11.2	Renal
síndrome nevo displásico	ANUNCIO	*CMM1*	1p	Melanoma (familial melanoma lunar atípico, FAMM)

ANUNCIO, Dominante autosómico; *ARKANSAS,* autosómica recesiva; *SNC,* sistema nervioso central.

mutaciones en el tumor, algunas de las cuales serán de origen somático, mientras que en otros habrá una mutación germinal más un 'segundo golpe' en el alelo normal. Una técnica adicional, **inmunohistoquímica (IHC),** es muy útil como una investigación para discriminar los casos adecuados para el análisis de mutación directa. Tomando tejido tumoral embebido en parafina, la pérdida de expresión de genes específicos de reparación de falta de coincidencia se puede probar usando anticuerpos contra las proteínas hMSH2, hMLH1, hMSH6, y hPMS2. Cuando las células tumorales dejan de mancha (en contraste con los alrededores las células normales), una pérdida de la expresión de esa proteína se ha producido y el análisis de mutación génica directa puede estar justificada.

Tabla 14.5 Los genes de reparación de genes asociados con el síndrome de Lynch

Human gene	cromosómica Locus	*E. coli* homólogo	HNPCC (%)
hMSH2	2p22-21	MutS	31
hMSH6	2p16	MutS	Raro
hMLH1	3p21	MutL	33
hPMS1	2q31	MutL	Raro
hPMS2	7p22	MutL	4
TACSTD1 (supresiones afectan *hMSH2,* que es inmediatamente aguas abajo)	2p21		Raro
loci indeterminada			~ 30

Otros síndromes de poliposis

Aunque pólipos intestinales aisladas son comunes, que ocurre en aproximadamente 1% de los niños, hay formas familiares de poliposis múltiple que son distintos de FAP pero muestran heterogeneidad.

MYH poliposis

En un estudio grande, casi el 20% de los casos de poliposis familiar no mostró ni la herencia dominante, ni evidencia de una *APC* mutación genética. De estas familias, superior al 20% se encontró que tenían mutaciones en el *MI H* gen, y los individuos afectados eran heterocigotos compuestos. En contraste con las otras condiciones de poliposis descritos en la siguiente sección, MYH poliposis es un rasgo autosómico recesivo, lo que afecta significativamente el asesoramiento genético, así como la necesidad de cribado en la familia más amplia. El gen, que se encuentra en la banda cromosómica 1p33, es el homólogo humano de *mutY* en *E. coli.* Este desajuste de reparación bacteriana opera en conjunción con *mutM* para corregir A / G y A / C desajustes de pares de bases. En los tumores estudiados, un exceso de G: C a T: A transversiones se observó en el *APC* gene. Las mutaciones que golpean con eficacia la *MI H* por lo tanto, gen conducen a defectos en la ruta de base escisión-reparación; esta es una forma de desajuste de reparación de ADN que, excepcionalmente, sigue herencia autosómica recesiva.

Síndrome de poliposis juvenil

transmisión autosómica dominante está bien descrita por una forma rara de poliposis juvenil que pueden presentar en una variedad de maneras, incluyendo sangrado con anemia, dolor, intususcepción, y retraso en el desarrollo. Los pólipos llevan un 13 veces aproximado mayor riesgo de cáncer y, una vez diagnosticado, la vigilancia regular y polipectomía deben llevarse a cabo. La edad media al diagnóstico de cáncer se encuentra en la tercera década, por lo que la colectomía en la vida adulta puede ser aconsejable. Dos genes han sido identificados como causantes: *SMAD4 (* 18q) y *BMPR1A (* 10q22). Ambos son componentes de la TGF β vía de señalización (pag. 105) y

SMAD4 mutaciones, que representan aproximadamente el 60% de los casos, parecen llevar a un potencial de malignidad más alto y la posibilidad de un gran número de pólipos gástricos.

Cowden (PTEN) Enfermedad

También conocido como **El síndrome de hamartoma múltiple,** enfermedad de Cowden es autosómica dominante, pero muy variable. pólipos gastrointestinales se encuentran en cerca de la mitad de los casos y en general son hamartomas benignos o adenomas. Lipomas múltiples ocurrir con frecuencia similar y la mucosa oral pueden tener una apariencia 'adoquines' (Figura 14.17). macrocefalia significativa es muy común en esta condición. Es importante destacar, sin embargo, hay una alta incidencia (50%) de cáncer de mama en las mujeres, por lo general se produce a una edad temprana, y el carcinoma papilar de tiroides afecta a aproximadamente el 7% de los pacientes. seminoma testicular puede ocurrir en los hombres. Las mutaciones en el gen supresor tumoral *PTEN* gen en el cromosoma 10q23, que codifica una tirosina fosfatasa, causa la enfermedad de Cowden. Un fenotipo relacionado con muchas características que se solapan, que glorias en el nombre del mismo nombre síndrome BannayanRiley-Ruvalcaba, también se ha demostrado que es debida a mutaciones en *PTEN* en una gran proporción de los casos.

Síndrome de Peutz-Jegher (PJS)

También autosómica dominante, esta condición se caracteriza por la presencia de manchas de melanina oscuras en los labios, alrededor de la boca (Figura 14.18), En las palmas y las zonas plantares, y otras extremidades. Estos suelen estar presentes en la infancia y puede desaparecer en la vida adulta. Los pacientes a menudo se presentan con dolor abdominal cólico desde la infancia, debido al desarrollo de múltiples pólipos que se producen a lo largo del tracto gastrointestinal, aunque



FIGURA 14.17 enfermedad de Cowden. El llamado 'adoquines' apariencia de la lengua.



FIGURA 14.18 manchas de melanina pigmentadas que afectan a la mucosa oral de un niño con síndrome de Peutz-Jegher, que suelen ser más prominente en la infancia en comparación con la vida adulta. Los individuos afectados están en riesgo de múltiples hamartomas polipoides pasantes fuera del tracto gastrointestinal, que puede someterse a cambio maligno.

son más comunes en el intestino delgado. Estos son hamartomas, pero hay un riesgo significativo de transformación maligna. Existe un aumento del riesgo de cánceres en otros sitios, especialmente de mama, útero, ovarios y testículos, y éstas tienden a ocurrir en la vida adulta temprana. exámenes regulares para estos tipos de cáncer durante toda la vida, a partir de la edad adulta, se justifica. Las mutaciones en un gen de la quinasa serina treonina, *STK11 (* 19p13), causar PJS.

Cáncer de mama

Este es el tipo de cáncer más común en las mujeres, con cerca de 50.000 nuevos diagnósticos realizados anualmente en el Reino Unido, un cuarto de millón en los Estados Unidos; aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en las sociedades occidentales desarrollarán la enfermedad en su vida. Cerca del 15% al 20% de las mujeres con cáncer de mama tienen antecedentes familiares de la enfermedad y el riesgo de una mujer de su familia es mayor cuando uno o más de los siguientes factores están presentes: (1) una agrupación de casos en los parientes femeninos cercanos ; (2) temprana edad (<50 años) en la presentación; (3) la aparición de la enfermedad bilateral; (4) y la aparición adicional de cáncer de ovario; (5) un paterna (o cercano pariente masculino) antecedentes de cáncer de mama.

Los estudios moleculares de los tumores de cáncer de mama han puesto de manifiesto muchas regiones de LOH, incluyendo (en orden decreciente de frecuencia) 7Q, 16q, 13q, 17p, 8p, 21q, 3p, 18q, 2q, y 19P, así como varias otras regiones con conocidos genes candidatos o de los sitios frágiles. Con respecto al crecimiento y la proliferación celular de los genes y las vías que son alterados incluyen los oncogenes

HER2, do- *MI C,* y *RAS,* los genes del receptor de estrógeno, y los genes de ciclina celular D1 y E. un oncogén llamados *EMSY (* aka *C11ORF30)* se encontró que se amplifica en 13% de los cánceres de mama y 17% de los cánceres de ovario, y fue comprobada en la búsqueda de secuencias de ADN que interactúan con *BRCA2* -su función normal puede ser para apagar *BRCA2.* Además, los genes supresores de tumores *RB, TP53,* y *PTEN,* y los genes de susceptibilidad al cáncer de mama *BRCA1* y *BRCA2,* con frecuencia están implicados.

En términos prácticos, en un entorno patológica clínica, los marcadores de proteínas clave evaluados son HER2, receptores de estrógeno (ER), y los receptores de progesterona (PR). Si estos son todos negativos que significa que el crecimiento tumoral no es compatible con las hormonas

estrógeno y la progesterona, y no responden a las terapias tales como el tamoxifeno o Herceptin, pero tienden a ser tumores más agresivos. Sin embargo, hay mucha esperanza en un grupo de medicamentos llamados inhibidores de PARP-PARP es una proteína requerida por las células cancerosas para su reparación. Alrededor del 10% al 20% de los cánceres de mama son 'triple negativo' (TN) y al menos un tercio de los tumores en mujeres que tienen *BRCA1* mutaciones germinales son TN.

BRCA1 y *BRCA2* genes

Los estudios familiares de cáncer de mama antes de la menopausia de inicio temprano o mostraron que se comportó como un rasgo dominante en muchas familias. El análisis de ligamiento a continuación, asigna un locus para el cromosoma 17q, que finalmente llevan a la identificación de la *BRCA1* gene. Una proporción de familias con cáncer de mama de aparición temprana que no mostraron vinculación con esta región mostró vinculación con el cromosoma 13q, dando como resultado la identificación de la *BRCA2* gene.

Las mutaciones en *BRCA1* cuenta de 40% a 50% de cáncer de mama familiar, con los portadores del gen que tiene un riesgo de por vida de 60% a 85% de desarrollar la enfermedad, así como un riesgo de 20% a 60% de desarrollar cáncer de ovario; y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata en los hombres. Las mutaciones en *BRCA2* cuenta de 30% a 40% de cáncer de mama familiar y los riesgos de vida útil en los portadores del gen son similares, aunque el riesgo de cáncer de ovario es un poco más bajo. Los hombres tienen un riesgo similar de cáncer de próstata. Los hombres con una *BRCA2* mutación también tiene el riesgo de cáncer de mama por cáncer de un riesgo de por vida de aproximadamente 6%, que es aproximadamente 100 veces mayor que la población de riesgo para los hombres.

Cáncer de ovarios

Más de 7.000 nuevos diagnósticos de cáncer de ovario se realizan anualmente en el Reino Unido, y aproximadamente 1 de cada 55 mujeres desarrollan la enfermedad, la incidencia aumenta con la edad. La mayoría, aproximadamente el 90%, surgen como resultado de alteraciones genéticas dentro de la superficie del epitelio de ovario y por lo tanto se conocen como *epitelial* cáncer de ovario, que son en su mayoría adenocarcinomas serosos (en lugar de células claras o mucinoso) que están creciendo rápidamente y agresivo. Al igual que con otros tipos de cáncer, un proceso de múltiples pasos de cambio genético y modificación a la larga conduce a la malignidad, aunque en general no se entiende bien.

Aproximadamente el 5% de las mujeres con cáncer de ovario tienen un historial familiar de la enfermedad y se estima que el 10% de todos los cánceres de ovario está fuertemente predispuesto por mutaciones de un solo gen, principalmente *BRCA1* y *BRCA2,* pero con menor frecuencia por los genes responsables del síndrome de Lynch. La edad de presentación es de 10 a 15 años antes, cuando predispuesto por mutaciones en la línea germinal en estos genes. Recientemente, las mutaciones en el *BRIP1* gen (17q32) se ha demostrado que aumentar el riesgo de cáncer de ovario tres veces en comparación con los transportistas no de genes, con los enfermos de estar en el grupo de mayor edad y experimentar una forma agresiva de la enfermedad. La proteína BRIP1 interactúa directamente con el dominio C-terminal de la proteína BRCA1, pero a su debido tiempo se encontrará más genes de susceptibilidad. paneles de genes disponibles en un entorno de servicios actualmente analizan *TP53, PTEN, ATM, ATR,*

y *NF1,* junto al *BRCA* genes.

Cancer de prostata

El cáncer de próstata es el cáncer más común después del cáncer de mama en general, y es el cáncer que afecta a los hombres más comunes, que tienen un riesgo de por vida de 10% de desarrollar la enfermedad y un 3% de probabilidad de morir por ella. Las investigaciones sobre la historia familiar de los varones que presentan cáncer de próstata han puesto de manifiesto una fracción significativa (aproximadamente 15%) de tener un pariente masculino de primer grado con cáncer de próstata. Los estudios familiares han mostrado que los parientes varones de primer grado de un hombre que presenta con cáncer de próstata tienen entre dos y cinco veces el riesgo de la población de desarrollar cáncer de próstata.

Análisis de material tumoral del cáncer de próstata ha revelado LOH en varias localizaciones cromosómicas. El análisis de segregación de los estudios familiares de cáncer de próstata sugiere que un único locus de susceptibilidad dominante podría ser responsable, que representan el 9% de todos los cánceres de próstata y hasta el 40% de los cánceres de próstata de inicio temprano (diagnosticados antes de los 55 años). estudios de análisis de ligamiento identificaron dos grandes loci de susceptibilidad, próstata hereditario del cáncer-1 y -2 (HPC1 y HPC2), y estudio de asociación del genoma completo han puesto de relieve una serie de otros loci de susceptibilidad de significancia variable. Es posible que en su momento que las pruebas de múltiples loci de susceptibilidad permitirá la identificación de individuos de alto riesgo que se pueden ofrecer vigilancia. Las mutaciones en el gen de ribonucleasa L (*RNASEL)* fueron identificados en dos familias que muestran ligamiento con el locus 1q25 en HPC1. Se han encontrado mutaciones en el *ELAC2* gen en 17p11, el locus HPC2 y, rara vez, las mutaciones en tres genes- *PTEN, MXI1,* y *KAI1* -han sido identificado en una minoría de familias con cáncer de próstata familiar. Una pequeña proporción de cáncer de próstata familiar se asocia con *BRCA1* o *BRCA2.* Los hombres que portan mutaciones en cualquiera *BRCA1* o *BRCA2* tienen un mayor riesgo, y en un estudio, llevado a cabo en los Judios Ashkenazi, los hombres con tales mutaciones tenían un riesgo 16% de cáncer de próstata en la edad de 70 años, en comparación con el 3,8% de la población general.

Aunque la mayoría de los cánceres de próstata ocurren en hombres mayores de 65 años, las personas con antecedentes familiares de cáncer de próstata, de acuerdo con una predisposición hereditaria, están en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad a una edad relativamente joven (menor de 55 años). El cribado mediante la medición de los niveles de antígeno prostatespecific y la realización de un examen rectal digital se ofrece a menudo, pero los problemas con especificidad y sensibilidad significa que la interpretación de los resultados es difícil.

Consejo Genético en Cáncer Familiar

El reconocimiento de las personas con una susceptibilidad heredada al cáncer por lo general se basa en la consideración de una historia familiar cuidadosa para documentar la presencia o ausencia de otros miembros de la familia con cánceres similares o relacionadas. Los tumores malignos que se desarrollan en individuos susceptibles son a menudo los mismos que los que se producen en la población en general. Hay una serie de otras características que pueden sugerir un síndrome de susceptibilidad al cáncer hereditario en una familia (cuadro 14.1).

Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer

Aunque la mayoría de los cánceres de un síndrome de cáncer hereditario se producen en un sitio específico, las familias han sido descritos en la que

cuadro 14.1 Características que sugieren hereditario
Síndrome de susceptibilidad al cáncer en una familia

Varios cerca (de primer o segundo grado) parientes con un cáncer común
Varios parientes cercanos con cánceres relacionados (por ejemplo, de mama y de ovario o de colon y endometrio) Dos miembros de la familia con el mismo cáncer raro una edad inusualmente temprana de tumores bilaterales de comienzo en órganos pares tumores sincrónicos o sucesivas Tumores en dos sistemas de órganos diferentes en un individuo



FIGURA 14.19 tricodiscomas-El tratamiento facial pápulas pálidos, en forma de cúpula que se encuentran en la cabeza y el cuello de los pacientes con el síndrome de Birt-Hogg- Dubé. Los individuos afectados corren el riesgo de carcinoma de células renales.

cánceres ocurren en más de un sitio en un individuo, o en diferentes sitios en varios miembros de la familia, más comúnmente que se esperaría. Estas familias se denominan como teniendo una **de predisposición al cáncer familiar** síndrome. La mayoría de los síndromes de predisposición al cáncer familiar heredadas raras actualmente reconocidos están herencia dominante, con la descendencia de los individuos afectados que tienen un 50% de probabilidad de heredar el gen y por lo tanto de estar en mayor riesgo de desarrollar cáncer (ver Tabla 14.4). Para el clínico, el conocimiento de los signos físicos que pueden apuntar a un diagnóstico es importante, por ejemplo, quistes epidermoides y enfermedad desmoide en FAP, manchas de melanina alrededor de la boca y los labios en el síndrome de Peutz-Jegher (ver

Figura 14.18), Macrocefalia, lipomas y la lengua de adoquines, en el síndrome de Cowden (Figura 14.17), Y las pápulas en forma de bóveda de la piel, llamadas tricodiscomas, sobre la cara y el cuello en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (Figura 14.19). En esta última condición neumotórax puede ser una característica de presentación. los **rotura cromosómica** síndromes (pag. 250), Que incluyen ataxia telangiectasia y el síndrome de Bloom, también predisponer a la malignidad y sobre todo seguir la herencia autosómica recesiva.

Estos síndromes de predisposición al cáncer conllevan el riesgo de un segundo tumor primario (multifocal o bilateral en el caso de cáncer de mama), generalmente presente a una edad relativamente joven en comparación con las formas esporádicas, y los tumores pueden ocurrir en diferentes sitios en el cuerpo, aunque uno tipo de cáncer suele predominar.

La susceptibilidad heredada de los cánceres más comunes

La mayoría de las personas con antecedentes familiares de cáncer positivo no hacer, de hecho, tiene un síndrome de predisposición al cáncer. El nivel de riesgo para las personas con un historial familiar de uno de los cánceres comunes, como el de colon o cáncer de mama, depende del número de personas con cáncer en la familia, lo estrechamente relacionada a la persona en situación de riesgo es el familiar afectado, y la edad de inicio en el miembro de la familia afectada (s). En la mayoría de los casos, cuando no se cumplan estos criterios de forma convincente, existen dudas acerca de si es o no un gen de susceptibilidad al cáncer es responsable. Aquí uno se basa en datos empíricos obtenidos a partir de estudios epidemiológicos para proporcionar estimaciones de riesgo (tablas 14.6 y 14.7). Con respecto a principalmente los cánceres de mama y de ovario, en los últimos años el sistema de puntuación de Manchester (Tabla 14.8) Ha ganado aceptación como un método de determinación de la probabilidad de identificar una *BRCA1*

o *BRCA2* la mutación sobre la base de datos de historia familiar y los marcadores tumorales. La puntuación derivada discrimina la probabilidad de encontrar una mutación en uno de estos genes, que puede guiar-en las pruebas de muchos centros se requiere un umbral de aproximadamente 15% genética.

La detección de Cáncer Familiar

Prevención o detección temprana del cáncer es el objetivo final de la detección de individuos con riesgo de cáncer familiar. Los medios de prevención de ciertos cánceres pueden incluir un cambio en el estilo de vida o la dieta, la terapia con medicamentos, cirugía profiláctica o cribado.

Proyección de aquellos en riesgo de cáncer familiar generalmente se dirige a la detección de la expresión fenotípica del genotipo (es decir, la vigilancia de un cáncer particular o su precursor). La detección también puede incluir pruebas de diagnóstico que revelan indirectamente el genotipo, en busca de otras características clínicas que son evidencia de la presencia o ausencia del gen. Por ejemplo, los individuos con riesgo de FAP pueden ser examinados para la evidencia de la

APC gen mediante el examen de la retina, en busca de áreas de *do* ongenital *h* ypertrophy de la *r* etinal *pag* igment *mi* pithelium-conocido como *CHRPEs*. El hallazgo de CHRPEs aumenta la probabilidad de

Tabla 14.6 Riesgo de cáncer colorrectal para un individuo De acuerdo con la historia familiar de cáncer colorrectal *

riesgo de la población	1 en 50
Un familiar de primer grado afectado	1 en 17
Un pariente de primer grado y uno de segundo grado relativo afectada	1 en 12
Una relación menor de 45 años y afectados	1 en 10
Dos familiares de primer grado afectados	1 en 6
Tres o más familiares de primer grado afectados	1 en 2

* Los datos de Houlston RS, Murday V, Harocopos C, et al. 1990 La detección y el asesoramiento genético a los familiares de pacientes con cáncer colorrectal en una clínica de cribado familiar. Br Med J 301: 366-368.

Tabla 14.7 Riesgo de cáncer de mama en las mujeres De acuerdo con la historia familiar de cáncer de mama

riesgo de la población	1 en 10
Hermana diagnosticada a 65-70 y	1 en 8
Hermana diagnosticada menores de edad y 40	1 en 4
Dos familiares de primer grado afectados menores de edad y 40	1 en 3

Tabla 14.8 El sistema de puntuación de Manchester para predecir la probabilidad de que cualquiera de una *BRCA1* o *BRCA2*
La mutación se identificarán, Basado en información de historia familiar

Cáncer, y la edad de diagnóstico			
Hembra	**Masculino**	***BRCA1***	***BRCA2***
Mama <30		6	5
30-39 de mama		4	4
40-49 de mama		3	3
50-59 de mama		2	2
Materna> 59		1	1
	Breast <60	5	8
	Materna> 59	5	5
Ovárico <60		8	5
Ovárica> 59		5	5
	Próstata <60	0	2
	De próstata> 59	0	1
Pancreático		0	1
La histología del tumor y biomarcadores en el caso índice			
		MODIFICACIÓN DE PUNTUACIÓN	La modificación adicional
HER2 positivo		- 4	Ninguna
lobular		- 2	Considere la condición de ER
Sólo CDIS		- 1	Considere la condición de ER
CLIS		- 4	Ninguna
Grado 1 IDC		- 2	Considere la condición de ER
Grado 2 IDC		0	Considere la condición de ER
Grado 3 IDC		+ 2	Considere la condición de ER
ER positivo		- 1	Considere grado
ER negativos		+ 1	Considere grado
triple negativo		+ 4	Ninguna
Ovario: histología distinta epitelial / serosa		No incluido	

En el cáncer de mama bilateral cada tumor se cuenta por separado y carcinoma ductal in situ (DCIS) está incluido. Ejemplo: en la familia del probando es una mujer diagnosticada con cáncer de mama a los 28 años (*BRCA1,* 6; *BRCA2,* 5); su madre tuvo cáncer de mama a los 46 años (*BRCA1,*
3; *BRCA2,* 3); una tía materna tenía cáncer de mama a los 54 años (*BRCA1,* 2; *BRCA2,* 2); Además, una tía paterna tenía cáncer de mama a los 57 años (*BRCA1,* 2; *BRCA2,* 2), pero esto se descuenta porque esto no proporciona la puntuación más alta en un linaje directo. Por tanto, la puntuación total es de 21, que alcanza el umbral para las pruebas de la *BRCA* genes en la mayoría de los centros.

carcinoma ductal in situ, El carcinoma ductal in situ; *ER,* receptor de estrógenos; *IDC,* carcinoma ductal invasivo; *CLIS,* carcinoma lobular in situ.

un individuo en riesgo de ser heterocigotos para la *APC* gen, y por lo tanto el desarrollo de la poliposis y malignidad. CHRPEs se observan en personas con PAF cuando se producen mutaciones en la primera parte de la *APC* gene.

prueba presintomático, o predictivo, genética durante facilita síndrome cancerpredisposing la vigilancia específica cribado por ejemplo, cáncer renal, tumores del sistema nervioso central y feocromocitomas en la enfermedad de von Hippel-Lindau (Mesa 14.9). Aunque el potencial para la prevención del cáncer mediante cribado de aquellos con alto riesgo es considerable, es importante recordar que esto no ayuda a tener un impacto en la tasa global de cáncer en la población ya que estos síndromes son relativamente raros. Sin embargo, para muchos cánceres familiares en la actualidad hay a nivel nacional (e internacional) acordaron protocolos de cribado. Estos deben basarse en la evidencia y también entregar coste-beneficio para la economía de la salud, si es posible (Recuadro 14.2). En el Reino Unido, las directrices de evaluación producidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) se ven como líneas generales para determinar lo que está disponible en el NHS, y éstas están en constante evolución.

Para quien pantalla?

En el caso de los síndromes de predisposición al cáncer familiar raras como FAP, von Hippel-Lindau, y neoplasia endocrina múltiple (MEN), los que deben ser examinados se pueden identificar en una simple base mendeliana. Sin embargo, para Rb, por ejemplo, la situación es más compleja. Si no *RB1* mutación ha sido identificados (si el individuo afectado no está disponible o fallecido), las pruebas genéticas presintomático no puede ser ofrecido. Algunos individuos con la forma no hereditaria tienen tumores bilaterales, mientras que algunas de ellas con la forma hereditaria no tienen tumor (es decir, la condición es no penetrante) o un tumor unilateral. Puede ser imposible distinguir qué forma está presente, y el cribado de segundo grado, así como de primer grado, los familiares puede ser apropiado teniendo en cuenta que la detección precoz puede prevenir con éxito la ceguera.

Recuadro 14.2 Requisitos de una prueba de detección de Las personas en riesgo de un síndrome de predisposición familiar Cáncer- o en mayor riesgo de los cánceres más comunes

- La prueba debe detectar una condición maligna o premaligna en una etapa antes de que sus síntomas que producen, con alta sensibilidad y especificidad
- El tratamiento de las personas detectadas mediante cribado debería mejorar el pronóstico
- El beneficio de la detección temprana debe pesar más daño potencial de la prueba de cribado
- La prueba debe ser preferiblemente no invasiva como la mayoría de los individuos en riesgo requieren vigilancia a largo plazo
- Disposiciones adecuadas para la preselección de asesoramiento y seguimiento debe estar disponible

Tabla 14.9 Pautas para la detección sugeridos para las personas en riesgo significativo de cáncer: familiares de predisposición al cáncer y síndromes de cánceres comunes

Condición / Cáncer	Prueba de pantalla	Frecuencia	A partir Edad (Y)
La susceptibilidad familiar para los cánceres más comunes			
CÁNCER DE MAMA			
Pecho	Mamografía	Anual	40-50 (3 anualmente de 50 a menos de muy alto riesgo, por ejemplo, *BRCA1* o *BRCA2* gen portador de mutación)
MAMA / OVARIO			
Pecho	Mamografía	Anual	40-50 (como anteriormente)
Ovario (no demostrado)	EEUU / Doppler, CA125	Anual	35
LYNCH síndrome de Down (HNPCC)			
familias de riesgo alto de cáncer colorrectal	La colonoscopia	2-3 año	25 o 5 y antes del diagnóstico más temprano en la familia
familias de riesgo intermedio-colorrectales	La colonoscopia	En la primera consulta o la edad de 35-40 y	Repetir a los 55 años
Endometrial (no demostrado)	NOSOTROS	Anual	35-65
Ovario	NOSOTROS	Anual	35
tracto renal	NOSOTROS	Anual	35
Gástrico	gastroscopia	2 año	25, síndrome de Lynch si definido
Intestino delgado	Ninguna		
hepatobiliar	Ninguna		
Pecho	Mamografía	Anual	40-50
Familiares síndromes de predisposición al cáncer			
Poliposis adenomatosa familiar	Evaluación de la retina (CHRPE) *		Infancia
colorrectal	Sigmoide / colonoscopia *†	Anual	12
Duodenal	gastroscopia	3 año	20
Tiroideas (mujeres)	Ninguno / Estados Unidos?	Anual	20
De Li-Fraumeni			
Pecho	RM	Anual	20-25
Colorrectal (sugerido)	La colonoscopia	2-3 año	25
Sarcoma	Ninguna		
Cerebro	Ninguna		
Leucemia	Ninguna		
corteza suprarrenal	Ninguna		
retinoblastoma	Evaluación de la retina	Frecuentemente	Desde el nacimiento
Neoplasia endocrina múltiple			
Tipo 1	California $_{2+}$, PTH, hormonas pituitarias, hormonas pancreáticas	Anual	8 y hasta la edad de 50 y
Tipo 2	Prueba de provocación calcitonina *		10
medular de tiroides	NOSOTROS	?	10
feocromocitoma	VMA	Anual	10
adenoma de paratiroides	California $_{2+}$, correos $_{4}$, PTH	Anual	10
Von Hippel-Lindau			
angioma la retina	Evaluación de la retina *	Anual	5
hemangioblastoma	SNC CT / MRI	3 año	15 (5 anualmente de 40 años de edad)
feocromocitoma	VMA	Anual	10
Renal	La TC abdominal	3 año	20
	abdominal de EE.UU.	Anual	20
Gorlin (nevoide Carcinoma basocelular) Síndrome			
CCB	La vigilancia clínica	Anual	10
meduloblastoma	La vigilancia clínica	Anual	Infancia
queratoquiste	ortopantomografía	6 mensual	10
COWDEN (PTEN) síndrome de Down (sugerido)			
Pecho	Resonancia magnética y mamografía	Anual	RM del 30, la mamografía de 40
Tiroides	Las pruebas de función de ultrasonido y de la tiroides	Anual	dieciséis
Renal	La ecografía y análisis de orina	Anual	40
colorrectal	La colonoscopia		A los 35 y 55 (a menos que los pólipos detectados)
Birt-Hogg-Dubé Syndrome (sugerido)			
Renal	RM	Anual	18
lesiones de la piel / melanoma	La vigilancia clínica		

* Prueba para detectar el estado heterocigoto.
† En individuos encontrado a ser afectados, la colonoscopia anual antes de la colectomía y de por vida 4-6 vigilancia mensual del muñón rectal, después de la colectomía subtotal.

BCC, Carcinoma de células basales; *CHRPE*, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; *CONNECTICUT*, tomografía computarizada; *MRI*, imagen de resonancia magnética; *PTH*, hormona paratiroidea; *NOSOTROS*, ecografía; *VMA*, vainillil ácido mandélico.

Para aquellos con un historial familiar de los cánceres comunes, como el intestino o de mama, los niveles de riesgo a la que se recomienda el cribado y detección por debajo del cual no es probable que sea de beneficio, puede variar. En cada extremo de riesgo de la decisión suele ser sencillo, pero con nivel intermedio corre el riesgo de que puede haber dudas acerca de los beneficios y riesgos del cribado relativos.

Qué edad y con qué frecuencia?

Los programas de detección debe apuntar a los de más alto riesgo, además de cubrir los grupos de riesgo moderado. En FAP sigmoidoscopia para detectar pólipos rectales deben comenzar en la adolescencia, pero la mayoría de los programas de cribado de cáncer no se iniciará hasta 25 años de edad o más tarde. La franja de edad de más alto riesgo de susceptibilidades más heredadas es de 35 a 50 años, pero ya que el cáncer todavía se puede desarrollar en las personas en riesgo a una edad posterior, el cribado se suele extenderse. En algunas familias la edad de aparición de cáncer puede ser especialmente temprano y se recomienda que el cribado de las personas en situación de riesgo en estas familias comienza 5 años antes de la edad de inicio en el miembro afectado más temprano. el riesgo de cáncer de la niñez, tales como Rb o el tumor de Wilms, obviamente, debe ser tratado de manera muy diferente.

los intervalos de cribado se determinan a partir de la historia natural del cáncer en particular. El desarrollo del cáncer colorrectal a partir de un adenoma se cree que tiene lugar durante un número de años, y en el síndrome de Lynch 2-3 evaluación anual generalmente será suficiente si no se hacen hallazgos positivos, tales como pólipos. El cáncer de mama no es detectable en una fase premaligna y el diagnóstico precoz es fundamental si se quiere ser un buen pronóstico. Por lo tanto, la mamografía anual para las mujeres con alto riesgo se recomienda a partir de la edad de 35 años.

¿Qué sitios para la pantalla?

En condiciones tales como síndrome de Lynch diferentes sitios están en riesgo de malignidad, principalmente colorrectal, por supuesto, pero también el endometrio, los ovarios, y otros. Principios que rigen la sensibilidad y la especificidad de la detección se aplican aquí como en todas partes. La colonoscopia de cribado cumple con los criterios aceptados pero todavía no hay una modalidad de detección fiable, ya sea para endometrio o de ovario. En algunas familias con el síndrome de Lynch detección específica de ciertos sitios pueden ser ofrecidos si parecen ser una manifestación inusualmente frecuente de la enfermedad, por ejemplo el estómago. Un ejemplo similar, y más dramático, es el síndrome de Li-Fraumeni. Aquí un amplio espectro de tipos de cáncer puede ocurrir pero, aparte de la mamografía regular, no detección satisfactoria **está disponible para los otros tumores malignos (véase Tabla 14.9).**

Cáncer colonrectal

El carcinoma colorrectal tiene la mayor promesa para la prevención mediante cribado. Endoscopia proporciona un medio sensible y específico de examen de la mucosa colorrectal y polipectomía puede llevarse a cabo con relativa facilidad de modo que la detección, diagnóstico, y tratamiento pueden tener lugar simultáneamente. La colonoscopia requiere un operador experto, ya que es un procedimiento invasivo y lleva una pequeña pero consecuente riesgo de morbilidad, especialmente en las personas **mayores. Para el síndrome de Lynch el protocolo de cribado está bien desarrollado (ver Tabla 14.9) Pero cuando esto no se ha demostrado la llamada criterios de Ámsterdam revisadas ayudará a determinar lo que se ofrece a las personas en riesgo. Estos** criterios mínimos sugieren una forma familiar de cáncer de colon:

1. Al menos tres familiares (relacionadas entre sí) afectados por un cáncer relacionado con el Lynch, uno un pariente de primer grado de los otros dos.

2. Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.

3. cáncer relacionado con Lynch diagnosticado antes de los 50 años en al menos un pariente.

4. FAP excluidos

En las familias que cumplen estos criterios no hay debate sobre la idoneidad de las pruebas genéticas para buscar una mutación en uno de los genes reparadores de desajustes. Sin embargo, una agrupación menos evidente de los casos en muchas familias debe llevar a la consideración del análisis de tumor para buscar la inestabilidad **de microsatélites (MSI) y IHC. Esto a menudo se decidió por la fuerza de la directrices revisadas de Bethesda,** como sigue:

1. El cáncer colorrectal se diagnostica en un individuo menor de 50 años de edad.

2. Presencia de síncrono, colorrectal metacrónico, u otros tumores Lynch, independientemente de la edad.
3. El cáncer colorrectal con MSI-alta histología (por ejemplo linfocitos infiltrantes de tumor) diagnosticada en un paciente de menos de 60 años de edad.

4. El cáncer colorrectal se diagnostica en uno o más parientes de primer grado con un tumor relacionado-Lynch, con uno de los tumores diagnosticados en menos de 50 años de edad.
5. El cáncer colorrectal se diagnostica en dos o más familiares de primer o seconddegree con tumores relacionados con Lynch, a cualquier edad.

Cáncer de mama

En la proyección del Reino Unido de las mujeres mayores de 50 años para el cáncer de mama mediante mamografía periódica se ha establecido como un programa nacional como resultado de los estudios que demuestran una mayor supervivencia de las mujeres detectadas con cáncer de mama temprano. Para las mujeres con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama debido a su historia familiar, no hay pruebas contradictorias del beneficio relativo de detección con respecto a la frecuencia de la mamografía y la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en el intervalo entre los procedimientos de selección (es decir, cáncer 'intervalo'). Una de las razones es que las tasas de detección de cáncer es menor en mujeres premenopáusicas que en el tejido de mama posmenopáusico.

También se argumenta que la exposición a la radiación asociada con la mamografía anual podría ser perjudicial si se comienza a una edad temprana, lo que lleva a un aumento del riesgo de cáncer de mama a través de la detección cuando se lleva a cabo durante un largo período. Esto es de particular preocupación en las familias con el síndrome de **Li-Fraumeni, debido a mutaciones en el *TP53* gen se ha demostrado experimentalmente in vitro** para poner en peligro la reparación del ADN dañado por X-irradiación. Sin embargo, la mayoría de los expertos creen que hay un mayor beneficio relativo de riesgo en la identificación y el tratamiento del cáncer de mama en las mujeres de este grupo de alto riesgo.

La mamografía se ofrece habitualmente sólo a las mujeres en mayor riesgo de cáncer de mama después de la edad de 35 años, porque la interpretación de las mamografías es difícil antes de esta edad debido a la densidad de los senos. Como consecuencia de ello, las mujeres con mayor riesgo se les debe enseñar el autoexamen de mama y considerar el examen clínico.

Cáncer de ovarios

El cáncer de ovario en las primeras etapas es con frecuencia asintomática y con frecuencia incurable en el momento en que una mujer se presenta con síntomas. El diagnóstico precoz del cáncer de ovario en personas con alto riesgo es vital, la ooforectomía profiláctica siendo la única lógica, si es radical, alternativa. La posición de los ovarios dentro de la pelvis hace que la detección difícil. La ecografía proporciona los medios más sensibles de detección. exploración transvaginal es más sensible que la exploración transabdominal convencional, y el uso de flujo sanguíneo Doppler color la formación de imágenes mejora aún más

proyección de las mujeres en mayor riesgo. Si una característica sospechoso se ve en la exploración y confirmado en una investigación adicional, laparoscopia o laparotomía por lo general es necesario para confirmar el diagnóstico. La exploración debe llevarse a cabo anualmente como los cánceres de intervalo puede desarrollarse si la detección se lleva a cabo con menos frecuencia.

La medición de los niveles de CA125, un determinante antigénico de una glicoproteína que se encuentra presente en el aumento de los niveles en la sangre de mujeres con cáncer de ovario, también se puede ser utilizado como una prueba de detección a mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario. niveles de CA125 no son específicos para el cáncer de ovario, ya que también están incrementados en mujeres con un número de otros trastornos, como la endometriosis. Además, hay problemas con la sensibilidad (pag. 148), Ya que los niveles de CA125 no necesariamente se incrementaron en todas las mujeres con cáncer de ovario. Debido a los problemas esbozados con estas diversas modalidades de detección, muchas mujeres con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario eligen extirpación de los ovarios profiláctica después de su familia está completa. Sin embargo, esto a su vez plantea la cuestión de los beneficios y riesgos asociados con la terapia de reemplazo hormonal.

¿Qué tratamiento es adecuada?

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección para las personas en riesgo de algunos de los syndromes- familiar de predisposición al cáncer
por ejemplo, la tiroidectomía profiláctica en MEN tipo 2 (especialmente MEN2B) o colectomía en FAP. Para aquellos con un alto riesgo de una susceptibilidad heredada para uno de los cánceres comunes (por ejemplo, de colon o de mama / ovario), cirugía profiláctica es también una opción aceptado, pero la decisión es más compleja y depende de la elección del paciente individual. La opción de la mastectomía profiláctica en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama es muy atractiva para algunos pacientes, pero totalmente detestable para los demás, y la gestión alternativa en forma de una vigilancia frecuente, y posiblemente nuevos fármacos que muestran prometedores en ensayos, puede ser preferible. Para los pacientes con alto riesgo de cáncer de colon, modificación de la dieta, tales como el uso de almidón no digerible y una tableta diaria de aspirina tener algún beneficio (Tabla 14.10). Los que están en un mayor riesgo de desarrollar cáncer, especialmente si es uno de los de un solo gen de herencia dominante cáncer-

Tabla 14.10 Condiciones en las que la cirugía profiláctica es un tratamiento aceptado, y los tratamientos que están siendo evaluados, como una opción para los familiares de predisposición al cáncer

Síndromes o individuos con mayor riesgo de los cánceres más comunes	
Trastorno	**Tratamiento**
tratamiento aceptadas	
Poliposis adenomatosa familiar	colectomía total
familias con cáncer de ovario cáncer de mama familias	
ooforectomía	mastectomía bilateral
NEM2	La tiroidectomía total
Bajo evaluación	
Poliposis adenomatosa familiar	No digeribles almidón-a retrasar el inicio de la poliposis Aspirina / Sulindac-para reducir adenomas rectales y duodenales
familias con cáncer de mama	La evitación de los anticonceptivos orales y los inhibidores de PARP terapia de reemplazo de hormonas y otros agentes novedosos

predisponente síndromes, o una de las causas de un solo gen de los cánceres comunes, se encuentran en una situación poco envidiable respecto a su salud y la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus hijos. Sin embargo, hay muchas esperanzas de que la futura gestión y tratamiento de muchas formas de cáncer serán transformados.

OTRAS LECTURAS

Alexandrov, LB, Nik-Zainal, S., Wedge, DC, et al., 2013. Las firmas de los procesos mutacionales en el cáncer humano. Naturaleza 500, 415-421.
Un artículo técnico pero clara introducción de firmas de mutaciones en la genómica del cáncer.

Harris, H., Miller, DO, Klein, G., et al., 1969. La supresión de malignidad Nancy por fusión celular. Nature 350, 377-378.
Los estudios que eventualmente condujeron al concepto de los genes supresores de tumores.

Helleday, T., Eshtad, S., Nik-Zainal, S., 2014. mecanismos subyacentes firmas mutacionales en los cánceres humanos. Nat. Rev. Genet. 15, 585-598.
Un artículo técnico que explica el concepto de firmas de mutaciones en el cáncer.

Hodgson, SV, Maher, ER, 2007. Una guía práctica para la genética del cáncer humanos, tercera ed. Cambridge University Press, Cambridge.
Una segunda edición, actualizada de este texto que cubre el campo en desarrollo de la genética del cáncer humano.

Knudson, AG, 1971. La mutación y cáncer: estudio estadístico de retinoblastoma. Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 68, 820-823.
Propuesta de la hipótesis 'de dos hits' para el desarrollo de retinoblastoma.

Lalloo, F., Kerr, B., Friedman, J., Evans, G., 2005. evaluación y gestión de riesgos en la genética del cáncer. Oxford University Press, Oxford.

Li, FP, Fraumeni, JF, 1969. Los sarcomas de tejidos blandos, cáncer de mama y otros tumores: un síndrome familiar? Ana. Interno. Medicina. 71, 747-752.
La descripción original del síndrome de Li-Fraumeni.

Lynch, HT, 1967. 'familias con cáncer': adenocarcinomas (endometrial y carcinoma de colon) y múltiples neoplasias malignas primarias. Resultados recientes Cancer Res. 12, 125-142.
La descripción del síndrome de cáncer familiar ahora se conoce como Lynch.

Murtaza, M., Dawson, S., Tsui, DWY, et al., El análisis de 2013. no invasiva de la resistencia adquirida a la terapia del cáncer por secuenciación de ADN en plasma. Naturaleza 497, 108-112.
A frecuentemente citado artículo que describe el seguimiento de la genómica del cáncer a través de tratamiento.

Stratton, MR, Campbell, PJ, Futreal, A., 2009. El genoma del cáncer. Naturaleza 458, 719-724.
Una visión general importante de la genómica del cáncer.

Volgelstein, B., Kinzler, KW, 2002. La base genética del cáncer humano. McGraw-Hill, Londres.
Libro muy amplio que abarca en detalle la biología celular del cáncer y de los aspectos clínicos de los síndromes de predisposición al cáncer familiar y los tipos comunes de cáncer familiar.

Sitios Web

Cancer Research UK:
https://www.cancerresearchuk.org .
Hasta a la fecha en todos los aspectos del cáncer y fácil de usar.

Mi Genoma del Cáncer:
https://www.mycancergenome.org .
Con sede en EE.UU., con el objetivo de un enfoque personalizado relacionado con los genes y mutaciones.

AGRADABLE:
https://www.nice.org.uk/ .
La autoridad del Reino Unido que emite numerosas directrices sobre las drogas y el cribado.

CÓSMICO:
http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic .
UK-basa en el Centro Sanger; una gran cantidad de información sobre la genómica del cáncer está siendo ensamblado aquí.

ELEMENTOS

1 El cáncer tiene dos causas genéticas y ambientales.

2 Los factores genéticos y ambientales en la etiología del cáncer pueden ser diferenciadas por los estudios epidemiológicos, familiares y de gemelos, y por análisis de la enfermedad, bioquímicos y asociaciones virales.

3 Estudios de virus tumorales han revelado genes presentes en seres humanos conocidos como oncogenes que están implicados en la carcinogénesis mediante la alteración de los mecanismos de control celulares.

4 Estudio de tumores raros de herencia dominante en los seres humanos, tales como retinoblastoma, ha llevado a la identificación de los genes supresores de tumores, consistentes con la hipótesis de que el desarrollo del cáncer implica un mínimo de dos 'hits'. Las personas en riesgo de cáncer familiar heredan el primero 'de favoritos en la célula germinal, el segundo 'Hit' que ocurren en las células somáticas en mitosis. En las personas con cáncer que ocurren de forma esporádica, se producen dos 'hits' en las células somáticas.

5 Análisis de tumores de ADN por perfiles y la determinación de firmas moleculares está empezando a transformar nuestra comprensión de la genómica y la historia natural del cáncer. Del mismo modo, la capacidad de detectar y analizar el ADN tumoral circulante es probable que transformar la forma en que se controla el cáncer en el futuro.

6 Algunos 5% de los cánceres comunes, tales como de mama y de intestino cáncer, surgir como resultado de una susceptibilidad al cáncer hereditario. susceptibilidad familiar para el cáncer puede ocurrir como una susceptibilidad heredada para un solo tipo de cáncer o para un número de diferentes tipos de cáncer como parte de un síndrome cancerpredisposing familiar.

7 Las personas en riesgo de una susceptibilidad heredada de cáncer pueden ser proyectado para las características asociadas de un síndrome de predisposición cáncer familiar o para cánceres particulares.

C apítulo 1 5

La farmacogenética, la medicina personalizada y el tratamiento de la Enfermedad genética

Tan poco hecho. Mucho que hacer.

ALEXANDER GRAHAM BELL

La farmacogenética

Algunos individuos pueden ser especialmente sensibles a los efectos de un fármaco en particular, mientras que otros pueden ser bastante resistente. Tal variación individual puede ser el resultado de factores que no son genética. Por ejemplo, los jóvenes y los ancianos son muy sensibles a la morfina y sus derivados, como son las personas con enfermedad hepática. Las diferencias individuales en respuesta a los fármacos en los seres humanos son, sin embargo, a menudo determinadas genéticamente.

El termino **farmacogenética** se introdujo por Vogel en 1959 para el estudio de las variaciones genéticamente determinadas que se revelan únicamente por los efectos de las drogas. La farmacogenética se usa ahora para describir la influencia de los genes sobre la eficacia y los efectos secundarios de los medicamentos. **La farmacogenómica** describe la interacción entre las drogas y el genoma (es decir, múltiples genes), pero los dos términos se usan indistintamente. La farmacogenética / farmacogenómica es importante porque las reacciones adversas a los medicamentos son una causa importante de morbilidad y mortalidad. El genoma humano influye en los efectos de los fármacos en al menos tres maneras. **farmacocinética** describe el metabolismo de los fármacos, incluyendo la absorción de fármacos, su conversión a metabolitos activos, y la desintoxicación o una avería. **farmacodinámica** se refiere a la interacción entre fármacos y sus dianas moleculares. Un ejemplo sería la unión de un fármaco a su receptor. La tercera vía se refiere a fármacos paliativos que no actúan directamente sobre la causa de una enfermedad, sino más bien en sus síntomas. Analgésicos, por ejemplo, no influyen en la causa del dolor, sino simplemente la percepción del dolor en el cerebro.

El metabolismo de fármacos

El metabolismo de un fármaco normalmente sigue una secuencia común de eventos (Figura 15.1). Un fármaco se absorbe primero en el intestino, pasa al torrente sanguíneo, y se distribuye y se repartió en los diversos tejidos y fluidos de tejido. Sólo una pequeña proporción de la dosis total de un fármaco será responsable de producir un efecto farmacológico específico, la mayoría de ella se descompone o se excreta sin cambios.

La modificación bioquímica

El proceso de descomposición real, que generalmente tiene lugar en el hígado, varía con los diferentes fármacos. Algunos se oxidan completamente a dióxido de carbono, que es exhalado por los pulmones. Otros se excretan en formas modificadas ya sea a través de los riñones en la orina, o por el hígado en la bilis y de allí las heces. Muchos fármacos se someten a modificaciones bioquímicas que aumentan su solubilidad, lo que resulta en su ser más fácilmente excretado.

Una modificación bioquímica importante de muchos fármacos es la conjugación, que implica la unión con el ácido glucurónico carbohidratos. conjugación glucurónido se produce principalmente en el hígado. La eliminación de la morfina y sus derivados, tales como codeína, depende casi enteramente en este proceso. Isoniazida, usado en el tratamiento de la tuberculosis, y un número de otros fármacos, incluyendo las sulfonamidas, son modificados por la introducción de un grupo acetilo en la molécula, un proceso conocido como acetilación (Figura 15.2).

Cinética de la Drug Metabolism

El estudio del metabolismo y efectos de un fármaco particular por lo general consiste en dar una dosis estándar del fármaco y, a continuación, después de un intervalo de tiempo adecuado, la determinación de la respuesta, la medición de la cantidad del medicamento que circula en la sangre o en la determinación de la velocidad a la que se metaboliza. Tales estudios muestran que hay una considerable variación en la forma en que diferentes individuos responden a ciertos medicamentos. Esta variabilidad en la respuesta puede ser continua o discontinua.

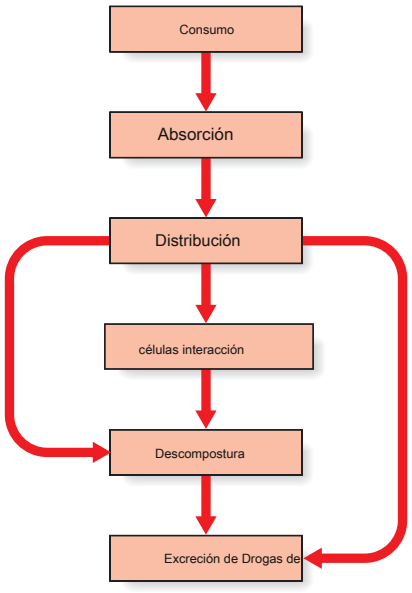


FIGURA 15.1 Etapas de metabolismo de un fármaco.

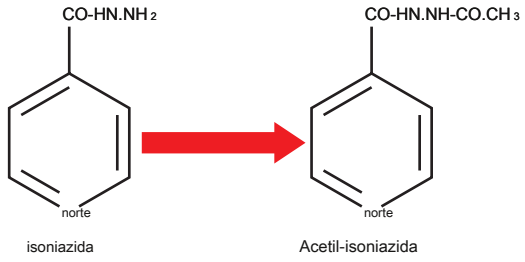


FIGURA 15.2 La acetilación del medicamento antituberculosis isoniazida.

Si una prueba de dosis-respuesta se lleva a cabo en un gran número de sujetos, sus resultados se pueden trazar. Un número de diferentes respuestas posibles se puede ver (Figura 15.3). En la variación continua, los resultados forman una distribución en forma de campana o unimodal. Con variación discontinua la curva es bimodal o incluso a veces trimodal. Una respuesta discontinua sugiere que el metabolismo del fármaco está bajo control monogénica. Por ejemplo, si el metabolismo normal de un fármaco está controlada por un gen dominante, *R,* y si algunas personas son incapaces de metabolizar el fármaco, ya que son homocigotos para un gen recesivo, *r,* habrá tres clases de individuos: RR, Rr y rr. Si las respuestas de RR y Rr son indistinguibles, una distribución bimodal dará como resultado. Si RR y Rr son distinguibles, una distribución trimodal dará como resultado, cada pico o el modo de representación de un genotipo diferente. Una distribución unimodal implica que el metabolismo de la droga en cuestión está bajo el control de muchos genes, es decir, es poligénica (pag. 130).

Las variaciones genéticas reveladas por los efectos de fármacos

Entre los ejemplos más conocidos de medicamentos que han sido responsables para revelar la variación genética en respuesta son isoniazida, primaquina, anticoagulantes de cumarina, ciertos agentes anestésicos, las tiopurinas, y debrisoquina.

NORTE- Actividad acetiltransferasa

La isoniazida es el medicamento de primera línea en la prevención y tratamiento de la tuberculosis. Se absorbe rápidamente en el intestino, lo que resulta en un alto nivel en sangre inicial que se reduce lentamente a medida que el fármaco se inactiva y se excreta. El metabolismo de la isoniazida permite que dos grupos que se distinguen: inactivadores rápidos y lentos. En el primero, los niveles en sangre del fármaco caer rápidamente después de una dosis oral; en el segundo, los niveles en sangre se mantienen altos durante algún tiempo. Los estudios familiares han mostrado que inactivadores lentos de la isoniazida son homocigotos para un alelo recesivo autosómico de la enzima hepática *NORTE-* acetiltransferasa, con niveles de actividad inferiores. *NORTE-* actividad acetiltransferasa varía en diferentes poblaciones. En los Estados Unidos y Europa Occidental, aproximadamente el 50% de la población son inactivadores lentos, a diferencia de los japoneses, que son predominantemente inactivadores rápidos.

En algunos individuos, la isoniazida puede causar efectos secundarios tales como polineuritis, un trastorno similar al lupus eritematoso sistémico, o daños en el hígado. Los niveles sanguíneos de isoniazida siguen siendo superiores para períodos más largos en inactivadores lentos que en inactivadores rápidos en dosis equivalentes. inactivadores lentos tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar efectos secundarios en dosis que inactivadores rápidos requieren para asegurar niveles adecuados en sangre para el éxito del tratamiento de la tuberculosis. A la inversa, inactivadores rápidos tienen un mayor riesgo de daños en el hígado a partir de la isoniazida. Varios otros fármacos también son metabolizados por *NORTE-* acetiltransferasa, y por lo tanto lento inactivadores de isoniazida también son más propensos a exhibir efectos secundarios. Estos fármacos incluyen hidralazina, que es un antihipertensivo, y sulfasalazina, que es un derivado de sulfonamida usado para tratar la enfermedad de Crohn.

Los estudios realizados en otras especies animales condujeron a la clonación de los genes responsables de la *NORTE-* actividad acetiltransferasa en seres humanos. Esto ha puesto de manifiesto que hay tres genes, uno de los cuales no se expresa y representa un pseudogen (*NATP),* uno que no presenta diferencias en la actividad entre los individuos *(NAT1),* y tercera (*NAT2),* mutaciones en los que son responsables de la variación polimórfica heredada. Estas variaciones hereditarias en *NAT2* se ha informado que modificar el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, incluyendo la vejiga, colorrectal, de mama y cáncer de pulmón. Esto se piensa que es a través de diferencias en la acetilación de los carcinógenos de aminas aromáticas y heterocíclicas.

Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa Variantes

Durante muchos años, la quinina era el fármaco de elección en el tratamiento de la malaria. A pesar de que ha sido muy eficaz en los ataques agudos, no es eficaz en la prevención de recaídas. En 1926 se introdujo la primaquina y resultó ser mucho mejor que la quinina en la prevención de las recaídas. Sin embargo, no pasó mucho tiempo después de la primaquina se introdujo algunas personas que resultaron ser sensibles a la droga. El medicamento se puede tomar durante unos días sin efectos adversos aparentes, y de repente algunos individuos comenzaría a pasar muy oscuro, a menudo negro, orina. La ictericia desarrollado y el recuento de células y la concentración de hemoglobina roja cayó gradualmente como consecuencia de la hemólisis de los números rojos

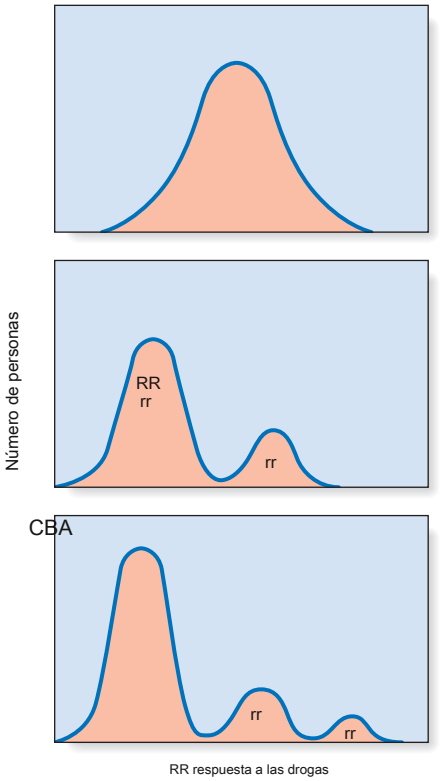


FIGURA 15.3 Varios tipos de respuesta a diferentes fármacos consistentes con el control poligénico y monogénica de metabo- lismo de drogas. **UNA,** variación continua, control multifactorial de metabolismo de fármacos. **SEGUNDO,** variación discontinua bimodal. **DO,** Discontinuidad trimodal variación ous.

células de sangre. Los individuos afectados generalmente recuperan de un episodio tan hemolítica, pero en ocasiones la destrucción de los glóbulos rojos fue lo suficientemente extensa como para ser fatal. La causa de tales casos de sensibilidad primaquina se demostró posteriormente que una deficiencia en la célula roja enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

deficiencia de G6PD se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X (pag. 71), Rara en la raza blanca, pero que afecta a aproximadamente 10% de Afro-Caribe machos y relativamente común en el Mediterráneo. Se piensa que es relativamente común en estas poblaciones, como resultado de conferir mayor resistencia a la parásito de la malaria. Estos individuos son sensibles no solamente a la primaquina, sino también a muchos otros compuestos, incluyendo fenacetina, nitrofurantoína, y ciertas sulfonamidas. deficiencia de G6PD se cree que es la primera trastorno farmacogenético reconocido, habiendo sido descrito por Pitágoras alrededor de 500 BC.

Cumarina metabolismo por CYP2C9

Cumarina fármacos anticoagulantes, tales como warfarina, se utilizan en el tratamiento de un número de diferentes trastornos para evitar que la sangre se coagule (por ejemplo, después de una trombosis venosa profunda). La warfarina es metabolizada por la enzima citocromo P450 codificado por el *CYP2C9* gen, y dos variantes (CYP2C9 * 2 y CYP2C9 * 3) resultan en el metabolismo disminuido. En consecuencia, estos pacientes requieren una dosis de warfarina inferior para mantener su intervalo de relación normalizada internacional objetivo y pueden estar en mayor riesgo de sangrado.

Debrisoquina metabolismo por CYP2D6

Debrisoquina es un fármaco que se utiliza con frecuencia en el pasado para el tratamiento de la hipertensión. Hay una distribución bimodal en la respuesta al fármaco en la población general. Aproximadamente el 5% a 10% de las personas de origen europeo son metabolizadores pobres, siendo homocigotos para un gen autosómico recesivo con la actividad de hidroxilación reducida.

Los estudios moleculares revelaron que el gen implicado en el metabolismo de debrisoquina es uno de la familia P450 de genes en el cromosoma 22, conocido como *CYP2D6*. Las mutaciones responsables de la fenotipo metabolizador pobre son heterogéneos; 18 variantes diferentes se han descrito.

CYP2D6 variación es importante porque esta enzima participa en el metabolismo de más de 20% de los medicamentos prescritos, incluyendo el β- los bloqueadores metoprolol y carvedilol, la fluoxetina antidepresivos y la imipramina, la tioridazina antipsicóticos y el haloperidol, la codeína analgésico, y el fármaco tamoxifeno anti-cáncer.

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (MH) es una complicación poco común de la anestesia. Los individuos susceptibles desarrollan rigidez muscular, así como un aumento de la temperatura (hipertermia), a menudo tan alta como
42,3 ° C (108 ° F) durante la anestesia. Esto suele ocurrir cuando se utiliza halotano como agente anestésico, particularmente cuando la succinilcolina se utiliza como relajante muscular para la intubación. Si no se reconoce rápidamente y se trató con enfriamiento vigoroso, el individuo afectado morirá.

Susceptibilidad a la HM se hereda como un rasgo autosómico dominante que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas. La predicción más fiable del estado susceptibilidad de un individuo requiere una biopsia muscular con vitro pruebas de contractura muscular en respuesta a la exposición a halotano y cafeína.

MH es genéticamente heterogénea, pero la causa más común es una mutación en el receptor de rianodina (*RYR1)* gene.

Variantes en otros genes pueden influir en la susceptibilidad dentro de las familias individuales y explicar los resultados discordantes de la prueba y el genotipo contractura in vitro en los miembros de algunas familias que segregan *RYR1* mutaciones.

tiopurina metiltransferasa

Un grupo de sustancias potencialmente tóxicas conocidas como las tiopurinas, que incluyen 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y azatioprina, se utilizan ampliamente en el tratamiento de la leucemia para suprimir la respuesta inmune en pacientes con trastornos autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico y para evitar rechazo de los trasplantes de órganos. Son fármacos eficaces clínicamente pero tienen efectos secundarios graves, tales como leucopenia y daño hepático severo. La azatioprina se informó para causar toxicidad en 10% a 15% de los pacientes y es posible predecir aquellos pacientes susceptibles a los efectos secundarios mediante la medición de los niveles de actividad bioquímica o el análisis de la variación genética dentro de la tiopurina metiltransferasa (*TPMT)* gene. Este gen codifica una enzima responsable de la metilación de tiopurinas, y aproximadamente dos tercios de los pacientes que experimentan toxicidad tener uno o más alelos variantes.

dihidropirimidina deshidrogenasa

Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) es la enzima inicial y limitante de la velocidad en el catabolismo del fármaco quimioterapéutico 5-fluorouracilo (5FU). La deficiencia de DPYD se reconoce como un factor farmacogenético importante en la etiología de toxicidad grave 5FU-asociado. Medición de la actividad DPYD en células mononucleares de sangre periférica o pruebas genéticas para los más comunes *DPYD* mutación del gen (una mutación del sitio de empalme, IVS14 + 1G> A, lo que resulta en la deleción del exón 14) puede estar justificada en pacientes con cáncer antes de la administración de 5FU.

Medicina personalizada

El uso de información genética o genómico para seleccionar la opción más apropiada de la terapia farmacológica en la dosis correcta es un paso hacia **personalizado o medicina individualizada.** Durante los últimos 10 años muchos ejemplos de **medicina estratificada** han surgido, donde el tratamiento de una enfermedad en particular es dependiente del subtipo genético del paciente. Estos ejemplos incluyen los subtipos monogénicas de enfermedades raras donde se recomienda un tratamiento diferente para los pacientes con mutaciones en un gen específico, o de estratificación en el nivel de un tipo de tumor, basándose en sus características genéticas. En otros trastornos, el tratamiento puede depender del subtipo de mutación, por ejemplo los nuevos fármacos desarrollados para tratar la fibrosis quística (CF) de acuerdo con el efecto de la mutación. Por tanto, un diagnóstico genético (o genómico) es un paso esencial para el tratamiento más adecuado. Las iniciativas actuales se centran en mejorar los resultados de salud a través **medicina precisión.** Se trata de un multidisciplinario, enfoque integrado, multi-nivel que analiza muestras humanas y datos de salud para mejorar la atención clínica a través de una mayor precisión en la comprensión de los mecanismos de la enfermedad y la respuesta al fármaco.

Madurez-diabetes de inicio de la joven

la diabetes de aparición de madurez de los jóvenes (MODY) es una forma monogénica de la diabetes se caracterizan por edad temprana de aparición (a menudo antes de los 25 años), la herencia dominante y la disfunción de las células beta. Muchos pacientes son mal diagnosticados con diabetes tipo 1 y tratados con insulina. La observación clínica de

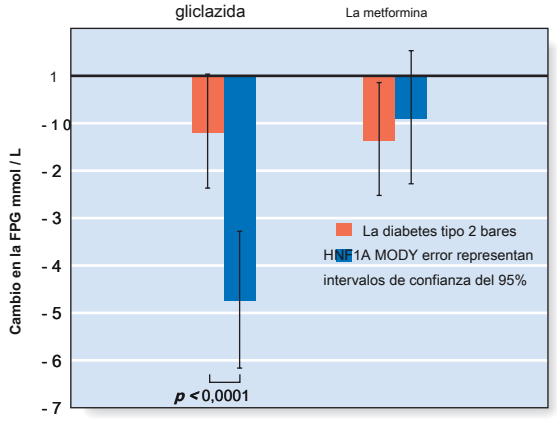


FIGURA 15.4 Respuesta a la gliclazida sulfonilurea y metformina la diabetes tipo 2 en pacientes con diabetes de la madurez HNF1A de aparición de los jóvenes (MODY) y diabetes tipo 2. Los pacientes (*n* = 18 en cada grupo) se trataron con cada fármaco durante 6 semanas en un ensayo aleatorio. *FPG,* Glucosa plasmática en ayunas. (*Modificado de Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al 2003 causa genética de la hiperglucemia y la respuesta al tratamiento en la diabetes. The Lancet 362:. 1275-1281)*

sensibilidad al tratamiento de sulfonilurea en un paciente con una *HNF1A* mutación que causa MODY llevó a un estudio cruzado aleatorizado que mostró un aumento de cuatro veces la respuesta a las sulfonilureas en pacientes con *HNF1A* mutaciones en comparación con un grupo control con diabetes tipo 2 (Figura 15.4). Para muchos pacientes un diagnóstico genético de *HNF1A* MODY significa que pueden transferir de inyecciones de insulina para tabletas de sulfonilurea.

La diabetes neonatal

La causa más frecuente de la diabetes neonatal permanente es una mutación activadora en el *KCNJ11* o *ABCC8* genes, que codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal de potasio ATPsensitive (K-ATP) en la célula beta pancreática. El efecto de tales mutaciones es para evitar el cierre del canal de K-ATP mediante la reducción de la respuesta a ATP. Debido a que el cierre del canal es el detonante de la secreción de insulina, estas mutaciones dan lugar a la diabetes, y un requisito para el tratamiento de insulina de por vida. La definición de la etiología genética para este subtipo poco frecuente de la diabetes ha dado lugar a un tratamiento mejorado, porque la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con éxito con las tabletas de sulfonilurea en lugar de insulina. Estos fármacos se unen a las subunidades del receptor de sulfonilurea del canal K-ATP para causar el cierre de forma independiente de ATP, desencadenando de ese modo la secreción de insulina (Figura 15.5). Las dosis altas de resultados de la terapia de sulfonilurea en un mejor control glucémico que reducirán el riesgo de complicaciones de la diabetes en la edad adulta. Algunos pacientes tienen una mutación más grave que afecta también a la función del canal de K-ATP en el cerebro. Cambiar de insulina a sulfonilureas puede mejorar su motor y la función cognitiva, así como el control de su diabetes. Las guías internacionales recomiendan ahora pruebas genéticas para cualquier persona diagnosticada con diabetes en los primeros 6 meses de vida con el fin de identificar a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento de sulfonilurea.

La farmacogenómica

La farmacogenómica se define como el estudio de la interacción de maquillaje y respuesta a un fármaco genética de un individuo. La distinción clave entre la farmacogenética y la farmacogenómica es que el primero se describe el estudio de la variabilidad de las drogas respuestas atribuyen a los genes individuales y el segundo describe el estudio de todo el genoma en relación con la respuesta al fármaco. La expectativa es que heredó la variación en los resultados a nivel de ADN en la variación funcional en los productos de los genes que juegan un papel esencial en la determinación de la variabilidad en las respuestas, tanto terapéuticos y adversos, a una droga. Si se produce variación de la secuencia de ADN polimórfico en la parte codificante o las regiones reguladoras de los genes, es probable que resulte en la variación en el producto del gen a través de alteración de la función, actividad o nivel de expresión. El análisis automatizado de polimorfismos de nucleótido único en todo el genoma (SNPs) (pag. 50) Permite la posibilidad de identificar los genes implicados en el metabolismo de fármacos, el transporte y receptores que son propensos a jugar un papel en la determinación de la variabilidad en la eficacia, efectos secundarios y toxicidad de un fármaco.

La posibilidad de utilizar la secuenciación del genoma como una prueba de diagnóstico clínico de rutina (pag. 63) Abre la posibilidad de crear un perfil propio farmacogenómica del individuo para proporcionar información sobre la dosis óptima de drogas o la probabilidad de eventos adversos.

Eventos adversos

Se estima que aproximadamente el 15% de los pacientes hospitalizados se verá afectado por una reacción adversa a un medicamento. El objetivo de la farmacogenética de efectos adversos es identificar un perfil genético

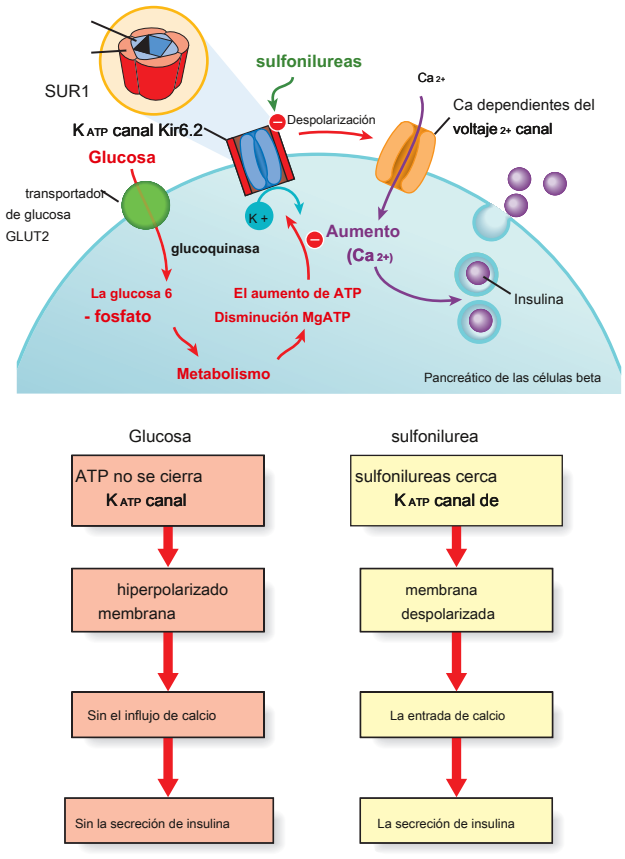


FIGURA 15.5 La secreción de insulina en la célula beta pancreática. Acti- mutaciones vating en los genes que codifican las subunidades de los canales de KATP Kir6.2 y SUR1 evitar el cierre del canal en la presencia de glucosa. Las sulfonilureas se unen a la subunidad SUR1 para cerrar el canal y restaurar la secreción de insulina. (*Profesor de cortesía en Hattersley, de la Universidad de la Escuela de Medicina de Exeter, Exeter, Reino Unido).*

que caracteriza a los pacientes que son más propensos a sufrir un evento adverso. El ejemplo más conocido es abacavir, un inhibidor de la transcriptasa inversa se utiliza para tratar la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aproximadamente el 5% de los pacientes muestran hipersensibilidad potencialmente fatal a abacavir y esto limita su uso. Una fuerte asociación con el antígeno leucocitario humano alelo B * 5701 se demostró en 2002. Hoy en día las pruebas de B * 5701 es una práctica de rutina antes se prescribe abacavir.

Al menos 10% de los africanos, los norteamericanos y europeos son homocigotos para una variante en el promotor de la *UGT1A1* gen (*UGT1A1 **28) resultando en la reducción glucuronidación de irinotecan, un fármaco utilizado para tratar el cáncer colorrectal, y aumenta el riesgo de neutropenia severa si se expone a la dosis estándar. Una simple prueba basada en la reacción en cadena de la polimerasa para *UGT1A1 **28 se puede utilizar para determinar la dosis de tratamiento apropiada.

Eficacia

No hay duda de que el coste-efectividad de los fármacos se mejora si se les prescribe sólo a aquellos pacientes con probabilidad de responder a ellos. Varios fármacos desarrollados para el tratamiento de diversos tipos de cáncer tienen una eficacia diferente dependiendo de la biología molecular del tumor (ver Tabla 15.1). Por ejemplo, trastuzumab es un anticuerpo que se dirige a la sobreexpresión de

HER2 / neu proteína observó en aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de mama. En consecuencia, los pacientes se prescriben Herceptin sólo si su tumor se ha demostrado que sobreexpresan *HER2 / neu*.

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa que se ha utilizado para tratar la leucemia mieloide crónica desde 2001. Es un tratamiento muy eficaz que funciona mediante la unión a la proteína de fusión BCR-ABL que resulta de la t (9; 22) de translocación. Este es un ejemplo de diseño eficaz fármaco resultante a partir del conocimiento de la etiología molecular. Más recientemente se ha demostrado también ser eficaz en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal que albergan *EQUIPO* mutaciones.

Aproximadamente el 13% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tienen un activador *EGFR* mutación. Estas mutaciones aumentan la actividad del dominio de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de modo que el receptor es constitucionalmente activa en ausencia de factor de crecimiento epidérmico. Esto conduce a aumento de la proliferación, la angiogénesis y la metástasis. Fármacos diseñados para bloquear el dominio tirosina quinasa de EGFR e inhibir estos efectos se han desarrollado. Los pacientes con tumores de pulmón que albergan un activador *EGFR* mutación puede mostrar una respuesta dramática al tratamiento con estos fármacos (gefitinib y erlotinib) como se muestra en Figura 15.6 . Del mismo modo, los melanomas con la activación

BRAF mutaciones responden a la *BRAF* inhibidor de la quinasa,

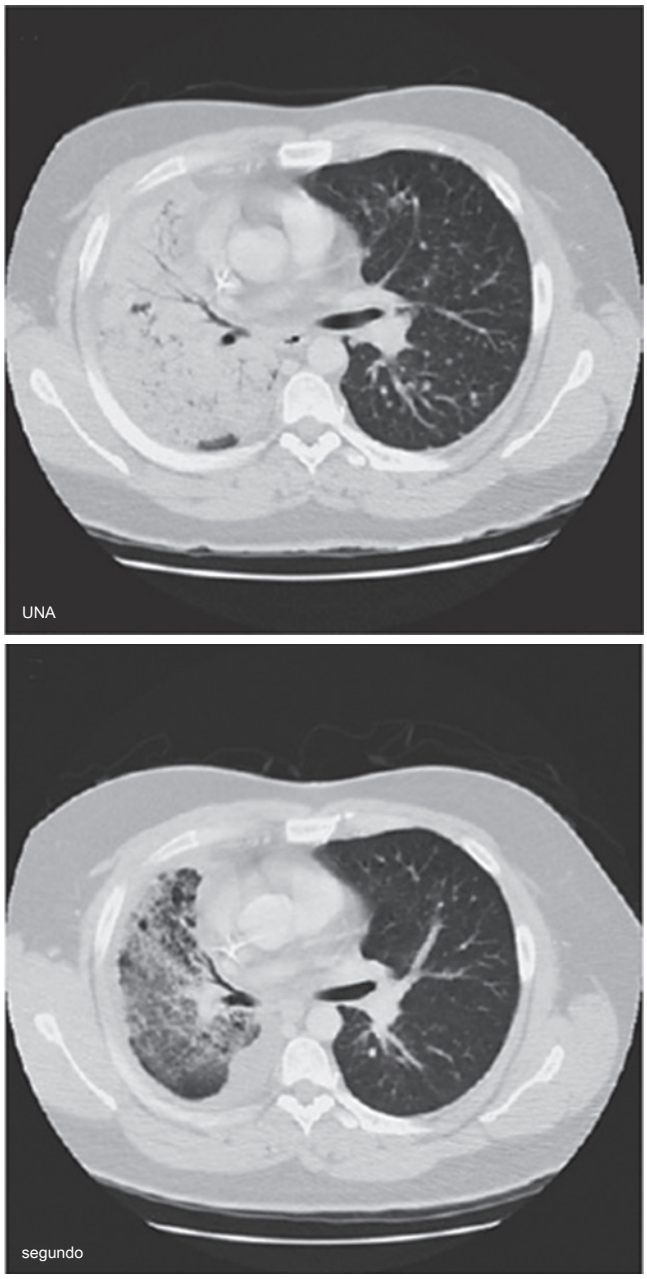


FIGURA 15.6 Ejemplo de la respuesta a gefitinib en un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas y un activador *EGFR* mu- tación. Una tomografía computarizada de tórax muestra una gran masa en el pulmón derecho antes del tratamiento (**UNA)** y se inició una marcada mejoría 6 semanas después de gefitinib (**SEGUNDO). (** *Reproducido con permiso de Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al 2004 Activación de mutaciones en el de crecimiento epidérmico receptor del factor de la capacidad de respuesta subyacente de cáncer de pulmón de células no pequeñas a gefitinib. N Engl J Med 350: 2129-2139).*

Tabla 15.1 Ejemplos de fármacos eficaces para el tratamiento de cánceres específicos

Tipo de cáncer	Característica	Fármaco
Pecho	*HER2* sobreexpresión	trastuzumab
Leucemia mieloide crónica	t (9; 22) BCR- *ABL* fusión	imatinib
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	*EGFR* mutación activadora	Erlotinib o gefitinib
tumor del estroma gastrointestinal	*EQUIPO* o *PDGFRA* mutación activadora	imatinib
Melanoma maligno	*BRAF* mutación activadora	vemurafenib

vemurafenib, y terapias dirigidas están siendo desarrollados para muchos otros tipos de tumores.

El tratamiento de la enfermedad genética

Muchos trastornos genéticos se caracterizan por una discapacidad progresiva o mala salud crónica para la cual no es, en, ningún tratamiento eficaz presente. En consecuencia, uno de los aspectos más interesantes de la evolución de la biotecnología es la perspectiva de nuevos tratamientos mediadas a través de la transferencia de genes, ARN

modificación, o la terapia de células madre. Es importante, sin embargo, para mantener una perspectiva sobre las limitaciones de estos enfoques para el futuro inmediato y para tener en cuenta, en primer lugar, los enfoques convencionales para el tratamiento de las enfermedades genéticas.

Los enfoques convencionales para el tratamiento de la enfermedad genética

La mayoría de los trastornos genéticos no se pueden curar o incluso mejoran utilizando métodos convencionales de tratamiento. Todavía hay trastornos en los que la causa genética subyacente no se ha identificado por lo que hay poca o ninguna comprensión del metabolismo basal o defecto molecular. Si, sin embargo, la base genética es conocido entonces la restricción dietética, como en la fenilcetonuria (pag. 255), O de reemplazo de hormonas, como en la hiperplasia suprarrenal congénita (pag. 261), Puede ser utilizado con mucho éxito en el tratamiento del trastorno. En algunos trastornos, como homocistinuria (pag. 258) Y algunos de los acidurias orgánicos (pag. 258), La suplementación con una vitamina o co-enzima puede aumentar la actividad de la enzima defectuosa con efecto beneficioso (Tabla 15.2).

Proteína / reemplazo enzimático

Si se encuentra un trastorno genético a ser el resultado de una deficiencia de o una anormalidad en una enzima o proteína específico, el tratamiento podría, en teoría, implicar la sustitución de la enzima o proteína deficiente o defectuoso. Un ejemplo obviamente exitosa de esto es el uso de concentrados de factor VIII en el tratamiento de la hemofilia A (pag. 300).

Para la mayoría de los errores innatos del metabolismo en el cual se ha identificado una deficiencia enzimática, técnicas de ADN recombinante se pueden usar para biosintetizar el producto génico que falta o defectuoso; Sin embargo, la inyección de la enzima o proteína puede no tener éxito si los procesos metabólicos implicados se llevan a cabo dentro de las células y la proteína o enzima no se transportan normalmente en la célula. modificaciones en β- glucocerebrosidasa, como se usa en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher que pueda entrar en los lisosomas, resultando en una forma efectiva de tratamiento (pag. 265). Otro ejemplo es la modificación de la adenosina desaminasa (ADA) por un polímero inerte, polietilenglicol, para generar una enzima de sustitución que es menos inmunogénica y tiene una vida media prolongada.

El tratamiento de drogas

En algunos trastornos genéticos, la terapia con medicamentos es posible; por ejemplo, las estatinas pueden ayudar a los niveles de colesterol en la hipercolesterolemia familiar (pag. 262). Las estatinas función indirectamente a través del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) mediante la inhibición de la biosíntesis del colesterol endógeno en la etapa limitante de la velocidad que está mediada por hidroximetil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA). Esto conduce a la regulación positiva del receptor de LDL y un aumento del aclaramiento de LDL de plasma.

Los últimos años han visto el éxito **reutilización** de fármacos, incluyendo sulfonilureas y rapamicina. El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas fue descubierto en 1942 y estos fármacos se han utilizado en forma de tabletas para el tratamiento de la diabetes tipo 2 durante casi 70 años. trabajo sulfonilureas mediante la unión al potasio sensibles al ATP (K_{ATP}) canales de la célula beta para despolarizar la membrana y permiten la liberación de insulina. Cuando las mutaciones en los genes que codifican la K_{ATP} subunidades de los canales fueron descubiertos para ser la causa más común de diabetes neonatales fue posible transferir muy rápidamente estos pacientes de las inyecciones de insulina a la sulfonilurea tabletas y lograr un mejor control de la glucemia. Esto sólo fue posible porque el rigurosas pruebas de seguridad requerido para los nuevos productos farmacéuticos se había completado muchas décadas anteriores y uso en muchos miles de pacientes que no habían revelado ningún problema de seguridad.

La rapamicina fue descubierto por primera vez en 1975 en una muestra de suelo en la isla de Pascua (la isla es también conocida como Rapa Nui, de ahí el nombre de la rapamicina). Es un macrólido, producida por el microorganismo *Streptomyces hygroscopicus* y mostró propiedades antifúngicas. Poco después de su descubrimiento, las propiedades immuosuppressive se detectaron, que más tarde dio lugar al establecimiento de la rapamicina como inmunosupresor. En la década de 1980, también se encontró que tienen actividad contra el cáncer, aunque el mecanismo exacto de acción sigue siendo desconocido hasta la década de 1990 cuando

Tabla 15.2 Ejemplos de varios métodos para tratar la enfermedad genética

Tratamiento	Trastorno
Inducción de la enzima por las drogas	
fenobarbital	Congénita ictericia no hemolítica
El reemplazo de la enzima deficiente / Proteína	
Transfusión de sangre	talasemia
Trasplante de médula ósea	SCID resultante de la deficiencia de adenosina desaminasa
Preparaciones de enzimas / proteínas	
tripsina	La deficiencia de tripsinógeno
α 1- antitripsina	α 1- La deficiencia de antitripsina
El crioprecipitado / factor VIII	la hemofilia A
β- glucosidasa	La enfermedad de Gaucher
α- galactosidasa	La enfermedad de Fabry
La sustitución de la vitamina deficiente o Coenzima	
segundo 6	homocistinuria
segundo 12	acidemia metabólica
biotina	acidemia propiónica
re	raquitismo resistente a la vitamina D
La sustitución de producto deficiente	
Cortisona	Hiperplasia suprarrenal congénita
tiroxina	Hipotiroidismo congénito
Restricción de sustrato en la dieta	
AMINOÁCIDOS	
fenilalanina	fenilcetonuria
Leucina, isoleucina, valina	enfermedad del jarabe de arce
CARBOHIDRATO	
galactosa	galactosemia
LÍPIDOS	
Colesterol	Hipercolesterolemia familiar
Proteína	trastornos del ciclo de la urea
Terapia de drogas	
El ácido aminocaproico	edema angioneurótico
dantroleno	Hipertermia maligna
colestiramina	Hipercolesterolemia familiar
Las enzimas pancreáticas	Fibrosis quística
penicilamina	la enfermedad de Wilson, la cistinuria
Drogas / Evitación dietética	
sulfonamidas	La deficiencia de G6PD
barbitúricos	porfiria
La sustitución de tejido enfermo	
Trasplante de riñón	Adulto-inicio de la enfermedad poliquística del riñón, enfermedad de Fabry
Trasplante de médula ósea	SCID ligada a X, síndrome de Wiskott-Aldrich
La eliminación de tejido enfermo	
colectomía	Poliposis adenomatosa familiar
esplenectomía	Esferocitosis hereditaria

SCID, inmunodeficiencia combinada grave.

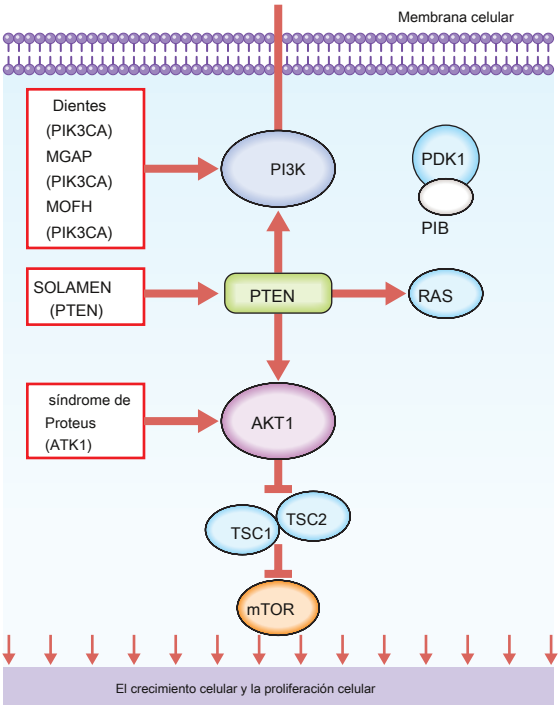


FIGURA 15.7 La vía PI3K / AKT / mTOR es una vía de señalización intracelular importante en la regulación del ciclo celular. activación de PI3K fosforila y activa AKT, la localización en la membrana plasmática. Hay muchos factores conocidos que mejoran la vía PI3K / AKT incluyendo EGF, IGF-1, y la insulina. La vía es antagonizada por varios factores, incluyendo PTEN.

(Reproducido con permiso de Eichenfield LF, Frieden I 2014 neonatal e infantil Dermatología 3 Ed. Elsevier.)

se demostró que inhibe la proliferación celular y la progresión del ciclo celular a través de la vía PI3K / AKT / mTOR (Figura 15.7). La rapamicina (sirolimus) ha sido recientemente utilizado para tratar el hiperinsulinismo congénito como una alternativa a la pancreatectomía subtotal, y el derivado de everolimus se usa la rapamicina en pacientes con esclerosis tuberosa que tienen subependimarios gigante astrocitomas de células.

La terapia con fármacos también puede ser dirigido a un subgrupo de pacientes de acuerdo con su defecto molecular. Un ejemplo es el desarrollo de la terapia codón de terminación (PTC) prematuro (ataluren) para los pacientes con mutaciones sin sentido causando CF o la distrofia muscular de Duchenne. Ataluren interactúa con el ribosoma para permitir la lectura a través de los codones de parada prematuros para producir proteína funcional de longitud completa. Ahora tiene licencia en Europa para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en los niños de 5 años o más. Un enfoque alternativo para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne es para regular al alza el homólogo de la distrofina, utrofina. rechazo inmune no es un problema y la administración oral del compuesto SMT022357 conduce a una mayor expresión de la utrofina en los músculos esqueléticos, respiratorios y cardíacos en el *MDX* ratón.

La clonación de la *CFTR* gen en 1989 dio una gran esperanza de una cura para la FQ a través de la terapia génica. Se pensó probable que sean susceptibles a la terapia génica como el nivel de proteína funcional suficiente para producir una respuesta clínica podría ser tan bajo como 5% a 10% y el pulmón es un tejido relativamente accesible. Sin embargo, el progreso hasta la fecha ha sido lento y, a pesar de la terapia génica potencialmente puede corregir los defectos primarios y secundarios asociados con CF, la extensión y duración de la expresión génica tiene sido inadecuada, debido a la rápida renovación de las células epiteliales del pulmón.

El mayor avance en el tratamiento de la FQ ha llegado desde el desarrollo de fármacos diseñados para mejorar la función de la proteína CFTR. El primer fármaco, ivacaftor, es un potenciador de CFTR que mejora el transporte de iones cloruro a través del canal de iones al aumentar la probabilidad de apertura del canal. Fue aprobado originalmente para el 4% de los pacientes con FQ que tienen la mutación p.Gly551Asp (G551D), pero ahora también está disponible para los pacientes con otras nueve mutaciones que reducen la actividad del canal. Un segundo fármaco, lumacaftor, fue desarrollado para tratar a pacientes con los más comunes *CFTR* mutación,

p.Phe508del. Esta mutación provoca plegado incorrecto de la proteína y en consecuencia la proteína no llega a la superficie celular. Lumacaftor está diseñado para mejorar el plegamiento de la proteína con el fin de que más proteína llega a la superficie celular. En 2015, la terapia de combinación de ivacaftor con lumacaftor ha demostrado mejorar la función pulmonar en los pacientes que son homocigotos para la p.Phe508del *CFTR* mutación. Estos fármacos han sido desarrolladas por farmacéuticos vértice en conjunción con la Fundación de Fibrosis Quística. Son caros, con costos anuales para ivacaftor de más de $ 200.000.

Trasplante de tejidos

La sustitución de tejido enfermo ha sido una opción aún más desde la llegada de la tipificación de tejidos (pag. 170). Un ejemplo es el trasplante renal en la enfermedad renal poliquística del adulto o el trasplante de pulmón en pacientes con CF. El trasplante de islotes para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 se transformó en 2000 con el desarrollo del protocolo de la 'Edmonton'. células de los islotes se preparan a partir páncreas donados (normalmente dos por paciente) y se inyectaron en el hígado del receptor: a los 3 años post-trasplante más de 80% de los pacientes siguen produciendo su propia insulina.

Aplicaciones terapéuticas de tecnología del ADN recombinante

El advenimiento de la tecnología de ADN recombinante dio lugar a un rápido progreso en la disponibilidad de productos de los genes biosintéticos. La insulina usada en el tratamiento de la diabetes mellitus se obtuvo previamente a partir de páncreas de cerdo. Esto tenía que ser purificado para su uso con mucho cuidado, y aún así en ocasiones produce reacciones de hipersensibilidad en los pacientes. La introducción de la tecnología de ADN recombinante activado microorganismos a utilizar para la síntesis de grandes cantidades de insulina del gen de la insulina humana. la tecnología del ADN recombinante se emplea en la producción de un número de otros productos biosintéticos (Tabla 15.3). los

Tabla 15.3 Proteínas producidas biosintéticamente Usando tecnología del ADN recombinante

Proteína	Enfermedad
Insulina	La diabetes mellitus
Hormona de crecimiento	La talla baja como resultado de la deficiencia de la hormona del crecimiento
El factor VIII	la hemofilia A
El factor IX	La hemofilia B
eritropoyetina	Anemia
α- galactosidasa A	enfermedad de Fabry (trastorno de almacenamiento lisosomal ligado a X)
β- interferón	Esclerosis múltiple

biosíntesis de péptidos de importancia médica en esta forma suele ser más caro que la obtención del producto a partir de fuentes convencionales debido a la investigación y desarrollo en cuestión. Por ejemplo, el costo de tratar a un paciente con la enfermedad de Gaucher puede exceder de $ 150.000 por año. Sin embargo, los productos biosintéticamente derivados tienen la doble ventaja de proporcionar un producto puro que es poco probable para inducir una reacción de sensibilidad y uno que está libre del riesgo de contaminación química o biológica. En el pasado, el uso de la hormona del crecimiento de pituitarias de cadáveres humanos se ha asociado con la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y el VIH ha sido un contaminante en el crioprecipitado que contiene el factor VIII utilizado en el tratamiento de la hemofilia A (pag. 300).

Terapia de genes

La terapia génica es la administración terapéutica de polímeros de ácido nucleico en células de un paciente como un medicamento para tratar la enfermedad. Se define por el Comité Consultivo Gene Therapy UK (GTAC) como 'la introducción deliberada de material genético en células somáticas humanas para terapéutico, profiláctico, o fines de diagnóstico'. La terapia génica incluye técnicas para la entrega de ácidos nucleicos sintéticos o recombinantes en los seres humanos; vectores biológicos genéticamente modificados (tales como virus o plásmidos), células madre modificadas genéticamente, virus oncolíticos, los ácidos nucleicos asociados con vehículos de reparto, ácidos nucleicos desnudos, las técnicas antisentido (por ejemplo, el silenciamiento de genes, la corrección de genes, o de modificación génica), vacunas genéticas, tecnologías de ADN o ARN tales como interferencia de ARN, y los xenotrasplantes de células animales (pero órganos no sólida).

Los avances en biología molecular que conducen a la identificación de muchos genes de enfermedades humanas y sus productos proteicos se han planteado la posibilidad de la terapia génica para muchos monogénica (y no genéticos) trastornos. El primer ensayo de terapia génica humana comenzó en 1990, pero es importante destacar que, a pesar de que fue anunciado como la nueva panacea de la medicina, el progreso ha sido lento y todavía hay muchas dificultades prácticas que superar antes de la terapia génica pueda desarrollar todo su potencial . Los trastornos que son posibles candidatos para la terapia génica incluyen tanto las enfermedades genéticas y no genéticos (Tabla 15.4).

Tabla 15.4 Enfermedades que potencialmente pueden ser tratados mediante terapia génica

Trastorno	Defecto
Inmunodeficiencia	La adenosina deaminasa deficiencia de purina nucleósido fosforilasa deficiencia La enfermedad granulomatosa crónica
hipercolesterolemia	anormalidades de los receptores de lipoproteínas de baja densidad
Hemofilia	Factor VIII deficiencia de (A) la deficiencia de Factor IX (B)
La enfermedad de Gaucher	La deficiencia de glucocerebrosidasa
mucopolisacaridosis VII	β- La deficiencia glucuronidasa
Enfisema	α_1- La deficiencia de antitripsina
Fibrosis quística	*CFTR* mutaciones
fenilcetonuria	La deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa
hiperamonemia	La deficiencia de ornitina transcarbamilasa
citrulinemia	La deficiencia de sintetasa Argininosuccinate
Distrofia muscular	mutaciones de la distrofina
Atrofia muscular en la columna	*SMN1* la deleción del gen
Talasemia / anemia de células falciformes	α- y β- mutaciones de globina
enfermedades melanoma maligno	
tumores cerebrales de cáncer de	
ovario Neuroblastoma Renal	
cáncer El cáncer de pulmón SIDA	
cardiovasculares artritis reumatoide	

Los requisitos reglamentarios

Ha habido mucha publicidad acerca de los posibles usos y abusos de la terapia génica. Los organismos reguladores se han establecido en varios países para supervisar los aspectos técnicos y de seguridad, terapéuticos de los programas de terapia génica (pag. 207). Existe un consenso universal que la terapia génica de la línea germinal, en el que los cambios genéticos podrían distribuirse a las células tanto somáticas y germinales, y por lo tanto ser transmitidas a las generaciones futuras, es moral y éticamente inaceptable. Por lo tanto, los programas se centran sólo en somática terapia génica de células, en el que la alteración en la información genética está dirigido a específicas células, tejidos u órganos en los que el trastorno es manifiesto.

En los Estados Unidos, la Human Gene Therapy Subcomité de los Institutos Nacionales de la Salud ha elaborado directrices para los protocolos de ensayos de terapia génica que deben ser sometidos a la aprobación tanto a la Administración de Alimentos y Medicamentos y el Comité Asesor de ADN recombinante, junto con su marco institucional juntas de revisión. En el Reino Unido, el GTAC proporciona supervisión ética de las propuestas para llevar a cabo ensayos clínicos con gen o terapias con células madre en humanos, teniendo en cuenta los méritos científicos, y los beneficios y riesgos potenciales.

Más de 2200 ensayos clínicos de terapia génica han sido aprobados para niños y adultos para una variedad de trastornos genéticos y no genéticos. Los acontecimientos adversos graves son poco frecuentes, pero la muerte en 1999 de un paciente en un ensayo para la deficiencia de ornitina transcarbamilasa manifiesto los riesgos de la terapia génica y la llevaron a una regulación más estricta. También ha habido tres casos de leucemia en niños, uno de los cuales murieron, después de recibir la terapia génica para inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (XLSCID) (pag. 173).

Aspectos técnicos

Requisitos previos incluyen que la base genética y fisiopatología de la enfermedad deben ser conocidas y las células específicas, tejidos, o el órgano afectado por el proceso de la enfermedad deben ser accesibles. El medio por el que se introduce el gen funcional debe ser a la vez eficiente y segura. Si la terapia génica se ha de considerar como una alternativa realista a los tratamientos convencionales, no debe haber evidencia inequívoca de los ensayos de terapia génica llevados a cabo en modelos animales que las funciones de genes insertadas adecuadamente con secuencias reguladoras, promotoras, potenciadoras y apropiados. Además, necesita ser demostrado que la población de tejido o célula tratada tiene una vida útil razonable, que el producto del gen continúa siendo expresado, y que el cuerpo no reacciona adversamente al producto del gen, por ejemplo mediante la producción de anticuerpos a la proteína producto. Último,

malignidad o un efecto mutagénico ya sea en el somática o las líneas de células germinales, por ejemplo a través de los errores que surgen como resultado de la inserción del gen o secuencia de ADN en el ADN del huésped, o lo que se conoce como **mutagénesis de inserción.** En dos pacientes que desarrollaron leucemia después de la terapia génica para XL-SCID, el retrovirus utilizados para entregar el γ- c (*IL2RG)* gen se demostró que han insertado en el *LMO-2* oncogén, que desempeña un papel en algunas formas de leucemia infantil, en el cromosoma 11.

La transferencia génica

La transferencia de genes puede llevarse a cabo ya sea ex vivo por tratamiento de las células o tejido de un individuo afectado en cultivo, con reintroducción en el individuo afectado, o in vivo si las células no pueden ser cultivadas o ser reemplazado en el individuo afectado (Figura 15.8). El enfoque ex vivo se limita a trastornos en los que la población de células relevantes puede ser removido de la persona afectada, modificada genéticamente, y luego se reemplaza. El enfoque in vivo es la estrategia más directa para la transferencia génica y, teóricamente, puede ser utilizado para tratar muchos trastornos hereditarios.

Órganos objetivo

La terapia génica se dirige generalmente o se limita a un sistema de órgano, tejido o cuerpo particular.

Hígado

Las células del hígado son susceptibles a transfección por retrovirus in vitro. Células retiradas de hígado por hepatectomía parcial pueden ser tratadas in vitro y luego reinyecta a través del sistema venoso portal, de la que el germen en el hígado. La hipercolesterolemia es una causa importante de enfermedad cardiovascular en el mundo occidental. La forma más grave, autosómica recesiva hipercolesterolemia familiar, está causada por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen del receptor de LDL (LDLR). Los pacientes son propensos a requerir terapia de mantenimiento con invasiva

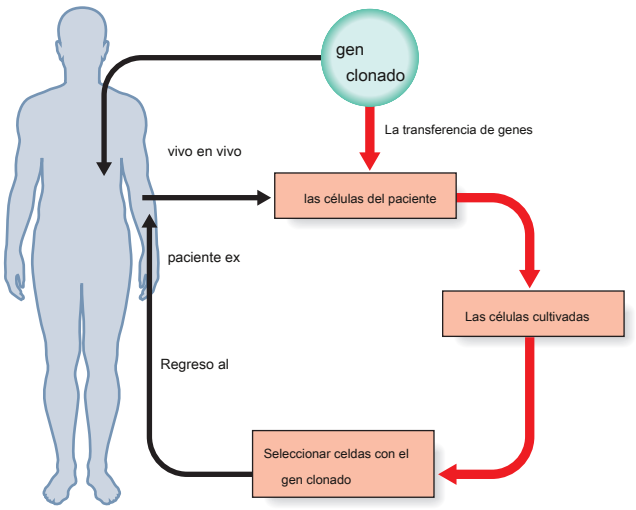


FIGURA 15.8 In vivo y la terapia génica ex vivo. In vivo la terapia génica ofrece células genéticamente modificado directamente al paciente. Un ejemplo es *CFTR* terapia génica usando liposomas o adenovirus a través de aerosoles nasales. La terapia génica ex vivo elimina las células del paciente, los modifica in vitro y luego los devuelve al paciente. Un ejemplo es el tratamiento de fibroblastos de pacientes con hemofilia B mediante la adición del gen del factor IX. fibroblastos que hayan sido modificados se inyectan en la cavidad del estómago.

Aféresis de LDL, y con frecuencia mueren de infarto de miocardio en su tercera década de la vida. La terapia génica para trastornos de lípidos tiene un alto potencial para el éxito, pero los estudios hasta la fecha basados en la sobreexpresión mediada por virus de LDLR cDNA no han tenido éxito, probablemente porque vectores han carecido de los elementos de respuesta de esterol que se requieren para la transcripción regulada.

Sistema nervioso central

La terapia génica para trastornos del sistema nervioso central, tales como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer, requiere la entrega al cerebro. Los vectores lentivirales son particularmente adecuados debido a que se integran en el genoma del huésped de las células que no se dividen y potencialmente pueden actuar como un sistema de entrega para la expresión estable. Los primeros ensayos clínicos que implican la entrega lentiviral de tres genes que codifican enzimas que producen dopamina han producido resultados alentadores. Los primeros pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada tenido esta cirugía hace 4 años y han mejorado el movimiento y la mejor calidad de vida, y la tomografía por emisión de positrones exploración de la producción de dopamina en el cerebro confirmado.

Músculo

A diferencia de otros tejidos, la inyección directa de ADN extraño en el músculo se ha encontrado con éxito en términos de retención y la expresión del gen extraño en el músculo tratado. En 2012, la Agencia Europea de Medicamentos ha aprobado el primer tratamiento de terapia génica, ya sea en Europa o Estados Unidos. Alipogene tiparvovec está diseñado para restaurar la actividad de la lipoproteína lipasa para limpiar las partículas de quilomicrones en grasa que llevan formadas en el intestino después de una comida que contiene grasa. Contiene la humana *LPL* gen empaquetado con un promotor específico de tejido en un vector de virus asociado a adeno no replicante. Una variante de origen natural del gen se usa que confiere mayor actividad y se administra en una serie de hasta 60 inyecciones intramusculares.

Médula ósea

Una de las primeras enfermedades para las que se intentó la terapia génica en los seres humanos es el trastorno de inmunodeficiencia combinada severa heredado (SCID) causada por deficiencia de ADA (pag. 173). El tratamiento convencional de mayor éxito para la deficiencia de ADA es trasplante de médula ósea de un donante hermano compatible. La alternativa es una inyección dos veces por semana de la enzima necesario, un proceso de por vida que es muy caro y no lograr la suficiencia inmune óptima.

Una niña de 4 años de edad con deficiencia de ADA fue el primer paciente a someterse a la terapia génica. El juicio implicado la eliminación de las células blancas de la sangre y la corrección con el *ADA* gen ex vivo antes de que se re-inyectan las células. Este mostró un beneficio, pero el efecto fue temporal. En los ensayos desde 2009, los pacientes han experimentado un transplante de células madre autólogas con células de médula ósea corregidas ex vivo usando vectores virales. Todos los 18 niños han desarrollado su propio nuevo sistema inmunológico, en pleno funcionamiento y ahora se curan.

Este enfoque también se ha utilizado en cuatro pacientes con talasemia beta que han sido sometidos ex vivo corrección de sus células madre hematopoyéticas con un vector lentiviral que contiene el *HBB* gen y no han requerido transfusiones de sangre desde entonces.

Ojo

Amaurosis congénita de Leber es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el *RPE65* gen y se caracteriza por una mala visión al nacer con la pérdida total de la visión en la edad adulta temprana. Los primeros estudios en un modelo de perro de origen natural (el

perro Briard) mostró que la terapia génica por medio de una única operación que implica la inyección sub-retinal de un vector adenoasociado que lleva la longitud completa *RPE65* secuencia génica era a la vez segura y eficaz. Los ensayos clínicos en 2008 mostraron una mejoría sostenida en 12 pacientes (de 8 a 44 años) después de tratamiento con un viral adeno-asociado (AAV) que contiene el vector *RPE65* gen inyecta en las células de pigmento de la retina.

El éxito más reciente es en el tratamiento de choroidemia, causado por defectos en el *CHM* gene. La falta de la proteína REP-1 codificada por este gen significa que las células de la retina dejan de funcionar y lentamente empiezan a morir, causando ceguera. La inyección de un vector de AAV que lleva el *CHM* gen en la retina de seis pacientes ha demostrado mejorar la visión. Hay mucho entusiasmo con respecto a los beneficios potenciales para los niños más pequeños cuya pérdida de la visión no es tan avanzada. Una ventaja evidente para medir el éxito de la terapia génica en esta condición es que un solo ojo puede ser tratado mientras que el otro ojo sirve como un control. Esta investigación proporciona una prueba de principio de que las formas genéticas de la ceguera se pueden invertir.

Hay dos métodos principales para la entrega de la transferencia de genes, viral y no viral.

Agentes virales

Un número de diferentes virus se puede utilizar para el transporte de material genético extraño en las células y los agentes virales más exitosas se describen en las siguientes secciones.

Los lentivirus

La familia de los lentivirus incluyen el VIH. Los lentivirus son virus complejos que infectan a los macrófagos y linfocitos, pero su principal ventaja es que pueden ser integrados en las células que no se dividen. Pueden, por lo tanto, ser útil en el tratamiento de condiciones neurológicas.

Los adenovirus

Los adenovirus pueden ser utilizados como vectores en la terapia génica, ya que infectan a una amplia variedad de tipos de células. Son estables, pueden infectar células que no se dividen y transportar hasta 36 kb de ADN extraño. Además, son adecuados para el tratamiento selectivo de los tejidos específicos tales como el tracto respiratorio, y se han utilizado ampliamente en ensayos de terapia génica para el tratamiento de CF.

Los adenovirus no se integran en el genoma del huésped, evitando así la posibilidad de mutagénesis de inserción pero tener la desventaja de que la expresión del gen introducido es generalmente inestable y, a menudo transitoria. También contienen genes que se sabe están involucrados en el proceso de transformación maligna, por lo que existe un riesgo potencial de que podían inducir inadvertidamente malignidad. En virtud de su infectividad, pueden producir efectos adversos secundarios a la infección y mediante la estimulación de la respuesta inmune del huésped. Esto fue demostrado por una muerte relacionada vector-después de la administración intravascular de dosis altas ($3{,}8 \times 10^{13}$) de partículas de adenovirus a un paciente con deficiencia de ornitina transcarbamilasa.

Los virus adeno-asociado

virus adeno-asociados son los parvovirus no patógenos en humanos que requieren co-infección con adenovirus helper o ciertos miembros de la familia del virus herpes para lograr la infección. En ausencia del virus auxiliar, el ADN del virus adeno-asociado integra en el ADN cromosómico en un sitio específico en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3-qter). La posterior infección con un adenovirus que activa los viriones de ADN productoras virales adenoasociados integrados. Tienen las ventajas de ser capaz de infectar una amplia variedad de tipos de células, que exhibe la expresión génica a largo plazo y no generar una respuesta inmune a las células transducidas. La seguridad de los virus adenoasociados como vectores se produce en virtud de su integración específica de sitio, pero, por desgracia, esto a menudo se deteriora con la inclusión de ADN extraño en el virus.

Métodos no víricos

Hay un número de diferentes métodos no virales de terapia génica, pero el más popular es la transferencia de ADN mediada por liposomas. Esto tiene la ventaja teórica de no provocar una respuesta inmune, siendo más seguro y más fácil de usar, así como permitir la producción a gran escala, pero la eficacia es limitada.

Los liposomas

Los liposomas son bicapas lipídicas que rodean una vesícula acuosa que puede facilitar la introducción de ADN extraño en una célula diana (Figura 15.9). Una desventaja de los liposomas es que no son muy eficientes en la transferencia de genes y la expresión de la

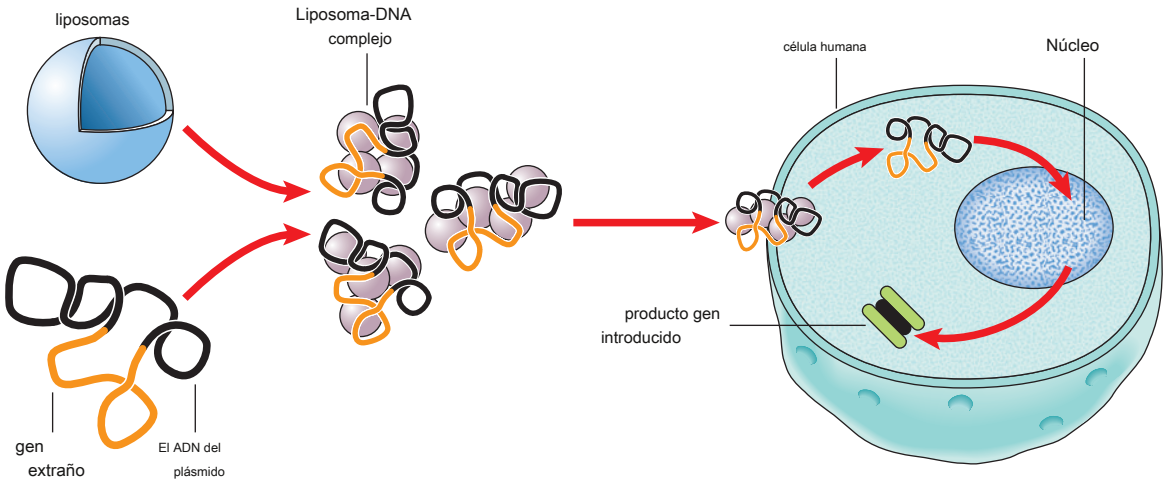


FIGURA 15.9 Representación esquemática de la terapia génica mediada por liposomas.

gen extraño es transitorio, de modo que el tratamiento tiene que ser repetido. Una ventaja de la transferencia de genes mediada por liposomas es que una secuencia de ADN mucho más grande se puede introducir en las células diana o tejidos que con sistemas de vectores virales.

Modificación de ARN

ARN objetivos terapia de modificación de mRNA, ya sea por la supresión de los niveles de mRNA o corrigiendo / adición de función para el ARNm.

Los oligonucleótidos antisentido

La terapia antisentido se puede usar para modular la expresión de genes asociados con enfermedades monogénicas. El principio de la tecnología antisentido es la unión de un oligonucleótido antisentido (típicamente de 18 a 30 bases de longitud) a un ARNm diana que resulta en la inhibición de la expresión génica a nivel de proteínas secuencia-específica.

Los oligonucleótidos antisentido pueden ser utilizados para obligar a la omisión de exón y convertir fuera de marco deleciones que causan DMD a deleciones en marco por lo general asociados a la más leve Becker fenotipo distrofia muscular. Este enfoque podría ser un éxito de hasta el 70% de los pacientes con DMD. El primer ensayo clínico involucró a cuatro pacientes que se sometieron a inyección intramuscular de un oligonucleótido antisentido para dirigirse exón 51. La distrofina fue restaurada en la gran mayoría de las fibras musculares a niveles entre 17% y 35%, sin ningún efecto adverso. Sin embargo, los resultados de un ensayo de fase III en 2013 fueron decepcionantes. Mientras que los niños que recibieron tratamiento de 48 semanas con el fármaco antisentido, drisapersen, fueron capaces de caminar unos 10 metros más que los que recibieron el placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Un obstáculo clave en el uso de la terapia de oligonucleótido antisentido es el hecho de que cada antisentido diferente se considera un nuevo medicamento y requiere la aprobación reguladora separada. Esto hace que su desarrollo sea más caro y no es factible para las mutaciones de baja prevalencia para el que no habría suficientes pacientes para ensayos clínicos. El potencial para la terapia antisentido es tal vez mayor en la atrofia muscular espinal (pag. 277) Donde el expresado no *SMN2* gen podría ser convertido para generar proteína SMN1 funcional en prácticamente todos los pacientes. Un ensayo de fase 3 ha demostrado la supervivencia prolongada en los recién nacidos y la empresa que produce la terapia antisentido predice que se va a utilizar en la práctica clínica dentro de varios años. Se espera que este enfoque antisentido se encuentra el éxito futuro en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Huntington mediante el silenciamiento del alelo repetición expandida.

Interferencia de ARN

Esta técnica también tiene una amplia aplicación terapéutica, ya que cualquier gen puede ser un objetivo potencial para el silenciamiento por ARN de interferencia. En contraste con antisentido terapia oligonucleótido donde se une el ARNm diana, como resultado de la interferencia de ARN del ARNm diana se escinde y se estima a ser de hasta 1000 veces más activo. ARN de interferencia funciona a través de la degradación selectiva de mRNAs que contienen secuencias homólogas a las moléculas de ARN de doble cadena sintéticos conocidos como ARN de interferencia pequeños (ARNip) (Figura 15.10). Los siRNAs pueden ser entregados en forma de fármaco utilizando estrategias desarrolladas para estabilizar oligonucleótidos antisentido, o a partir de plásmidos o vectores virales. El compuesto más lejos desarrollado es ALN-TTR02 (también conocido como patisiran), que se dirige a los depósitos de amiloide de TTR. Estos son la causa de la polineuropatía amiloidótica familiar en pacientes con *TTR* mutaciones. Un estudio de fase I mostró aproximadamente 85% desmontables de proteína TTR en suero y enfermedad neurológica estabilizado o incluso mejoró más de 6 meses. Un ensayo clínico de fase III se inició en 2013 y debe concluir en 2017.

Targeted corrección de genes

Un nuevo enfoque prometedor es la reparación de genes in situ a través de la maquinaria de reparación del ADN celular (pag. 22). Prueba de principio se ha demostrado en un modelo animal de la enfermedad de Pompe. La mutación puntual fue blanco de oligonucleótidos de ADN-ARN de doble cadena quiméricos que contienen la secuencia de nucleótidos correcta. Reparación se demostró a nivel de ADN y se restauró la actividad enzimática normal.

La última estrategia utiliza nucleasas de dedos de zinc diseñados (ZFNs) para estimular la recombinación homóloga. la escisión selectiva de ADN se consigue mediante las proteínas de dedo de zinc diseñadas para reconocer sitios cromosómicos únicos y fusionados al dominio de escisión de ADN no específico de una enzima de restricción. Una rotura de la doble cadena inducida por los ZFNs resultantes puede crear cambios específicos en el genoma mediante la estimulación de la reparación del ADN homologydirected entre el locus de interés y una molécula extracromosómica. Un informe reciente describe ZFNdriven corrección de genes en las células madre de médula ósea de pacientes con enfermedad de células falciformes que resultaron en la producción de tetrámeros de tipo salvaje de hemoglobina.

En el futuro, la nueva tecnología de CRISPR / Cas9 (pag. 45) ofrece un gran potencial para la edición genoma para tratar la enfermedad genética. Los primeros enfoques cosecharán células madre hematopoyéticas del paciente y corregir el defecto genético ex vivo, antes de regresar a las células a la médula ósea del paciente.

Terapia con células madre

Las células madre son células no especializadas que se definen por su capacidad de auto-renovación y la capacidad de diferenciarse en células especializadas a lo largo de muchos linajes. Las células madre embrionarias son pluripotentes, lo que significa que pueden dar lugar a derivados de las tres capas germinales (es decir, todos los tipos de células que se encuentran en el organismo adulto). células madre somáticas sólo pueden diferenciarse en los tipos de células que se encuentran en el tejido del que se derivan (Figura 15.11), Pero puede ser aislado de cualquier ser humano, independientemente de su edad. Hoy en día el término inducida de células madre pluripotentes (IPS) se utiliza en lugar de somático o con células madre adultas.

El trasplante de médula ósea es una forma de terapia de células madre somáticas que se ha utilizado durante más de 40 años. Durante los últimos 5 años, las células madre del cordón umbilical se han convertido en una fuente alternativa. Aunque estos trasplantes pueden ser un tratamiento eficaz para una serie de trastornos genéticos, incluyendo la deficiencia de ADA, la adrenoleucodistrofia SCID ligado al X, enfermedades de almacenamiento lisosomal, y la anemia de Fanconi, los riesgos asociados de infección debido a la inmunosupresión y enfermedad de injerto contra huésped son alto. La principal limitación es la falta de un donante de médula ósea adecuado o disponibilidad de células madre de sangre de cordón emparejado.

El trasplante de células madre (por ejemplo, células madre hematopoyéticas pluripotentes) en el útero ofrece la perspectiva de un nuevo modo de tratamiento para los trastornos genéticos con un inicio congénita. La inmadurez del sistema inmune fetal significa que el feto sea tolerante con las células extrañas de modo que no hay necesidad para que coincida con las células del donante con las del feto. Un pequeño número de ensayos se han realizado pero el injerto hasta el momento sólo ha tenido éxito en casos de SCID.

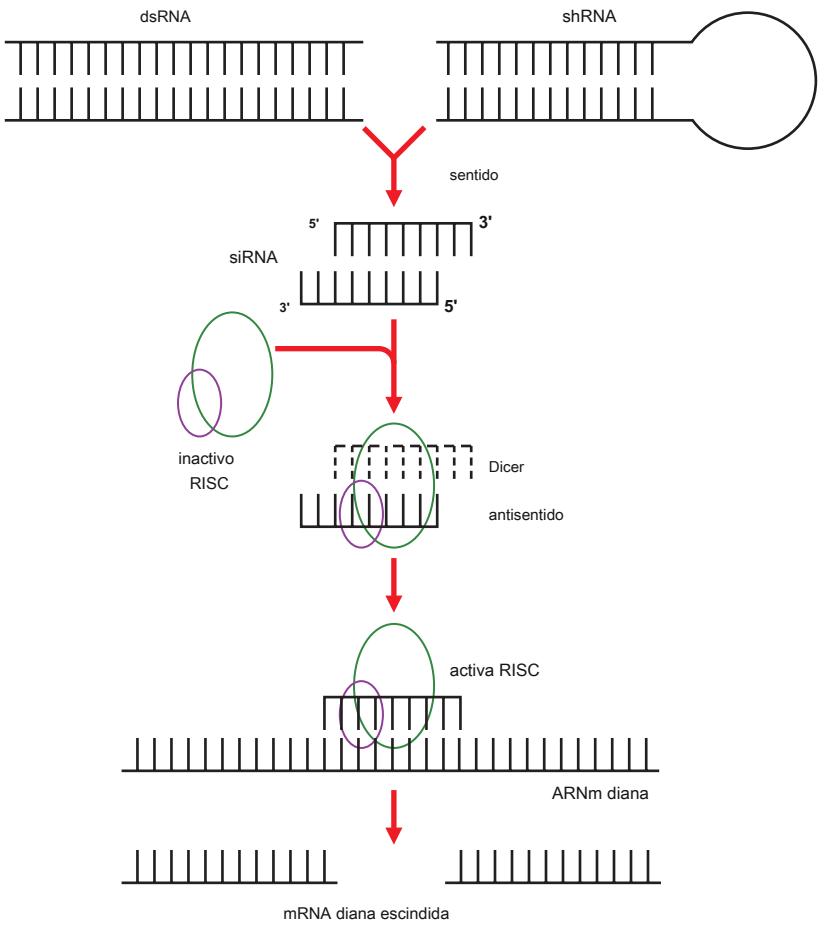


FIGURA 15.10 Mecanismo de interferencia de ARN. (ds) ARN de doble cadena son procesados por Dicer, en un proceso dependiente de ATP, para producir ARN de interferencia pequeños (ARNsi) de aproximadamente 21-23 nucleótidos de longitud con voladizos de dos nucleótidos en cada extremo. de horquilla corta (sh) ARN, ya sea producida de forma endógena o expresada a partir de vectores virales, también son procesados por Dicer en siRNA. Se requiere una helicasa dependiente de ATP a desenrollar el dsRNA, lo que permite una hebra para unirse a la ARN complejo de silenciamiento inducido (RISC). La unión de la cadena de ARN antisentido se activa la RISC para escindir mRNAs que contienen una secuencia homóloga. (*De Lieberman J, Song E, Lee SK, Shankar P 2003 Interferir con la enfermedad: oportunidades y obstáculos para el aprovechamiento de la interferencia de ARN. Trends Mol Med 9: 397-403, con permiso).*

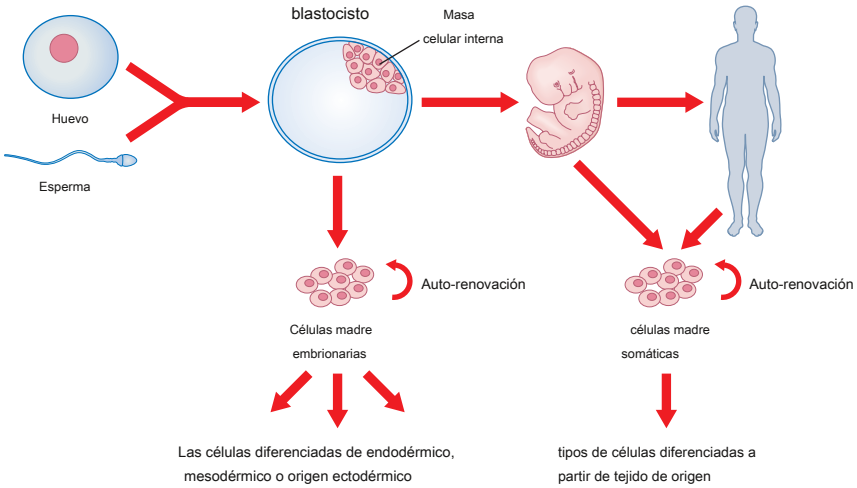


FIGURA 15.11 Generación de células madre embrionarias y somáticas. La fusión de la esperma y el óvulo durante la fertilización establece un cigoto diploide que divide para crear el blastocisto. Las células madre embrionarias (CES) se derivan de la masa celular interna del blastocisto. CES en cultivo son capaces de auto-renovación sin diferenciación y son capaces de diferenciarse en todos los tipos de células del endodermo, mesodermo y ectodermo linajes usando señales apropiadas. células madre somáticas son también capaces de auto-renovación y, con señales apropiadas, se diferencian en diversos tipos de células desde el tejido del que se derivan.

Terapia de células madre embrionarias

Los teratomas (benignos) y teratocarcinomas (malignos) son tumores que se encuentran más comúnmente en las gónadas. Su nombre se deriva de la palabra griega (monstruo) " Teratos; que describe su apariencia así, ya que estos tumores contienen los dientes, fragmentos de hueso, músculos, piel y cabello. Un experimento clave demostró que si una sola célula se retira de uno de estos tumores y se inyecta por vía intraperitoneal, que actúa como una célula madre mediante la producción de todos los tipos de células que se encuentran en un teratocarcinoma.

Las células madre embrionarias de ratón se aislaron y se cultivaron primero hace 30 años. Los estudios de células madre de embriones humanos se han quedado atrás, pero el ritmo de la investigación aumentado exponencialmente después de la consecución en 1998 de las primeras células madre embrionarias humanas cultivadas.

Células madre embrionarias para Trasplante

La capacidad de una célula madre embrionaria (ESC) de diferenciarse en cualquier tipo de célula significa que las aplicaciones potenciales de la terapia ESC son enormes. Un enfoque implica la diferenciación de los CES in vitro para proporcionar células especializadas para el trasplante. Por ejemplo, es posible CES cultura de ratón para generar neuronas productoras de dopamina. Cuando estas células neuronales fueron trasplantadas en un modelo de ratón para la enfermedad de Parkinson, las neuronas productoras de dopamina mostraron supervivencia a largo plazo y, finalmente, corregir el fenotipo. Esta estrategia 'clonación terapéutica' se ha propuesto como una terapia futuro para otros trastornos cerebrales tales como apoplejía y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, después de muchos estudios pequeños alentadores de trasplante de células fetales para la enfermedad de Parkinson, tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, no encontró beneficio neto. También, los pacientes en dos de los estudios desarrollados discinesias que persistió a pesar de las reducciones en la medicación. Promover

Se necesita investigación para comprender y superar los problemas duales de beneficio impredecible y discinesias molestas después del trasplante de células dopaminérgicas. Además, el análisis post mortem de pacientes que recibieron trasplante de células de cerebro fetal reveló que las células implantadas son propensas a la degeneración al igual que las neuronas endógenas de la misma zona patológica, lo que indica que la eficacia a largo plazo de la terapia celular de la enfermedad de Parkinson tiene que superar el medio ambiente en degeneración en el cerebro.

Terapia génica con células madre embrionarias

Una estrategia alternativa es el uso de los CES como vehículos de suministro de genes que median la corrección fenotipo través de la tecnología de transferencia genética. Una barrera de potencial para el uso de los CES humanos para tratar trastornos genéticos es inmunorrechazo de las células trasplantadas por el anfitrión. Este obstáculo podría superarse mediante el uso de la transferencia génica con el gen normal relevante para células autólogas (tales como los fibroblastos de piel cultivados), transferencia del núcleo corregido a un huevo enucleado de un donante no relacionado, el desarrollo de los CES 'corregidos' y, finalmente, la diferenciación y el trasplante de las células pertinentes **corregido para el mismo paciente (Figura 15.12).**

Un componente crucial de las futuras aplicaciones clínicas de esta estrategia es la capacidad de derivar líneas ESC humanos " personalizado utilizando la técnica de transferencia nuclear. Aunque la investigación sobre esta tecnología ha sido motivo de controversia, la transferencia eficaz de núcleos de células somáticas a ovocitos enucleados de donantes no emparentados, y la posterior derivación de líneas ESC humanos de los blastocistos resultantes, es un obstáculo técnico que recientemente ha sido superado.

Ha habido mucho debate en torno a las cuestiones éticas de la utilización de los CES y parece que las células madre embrionarias pueden no ser

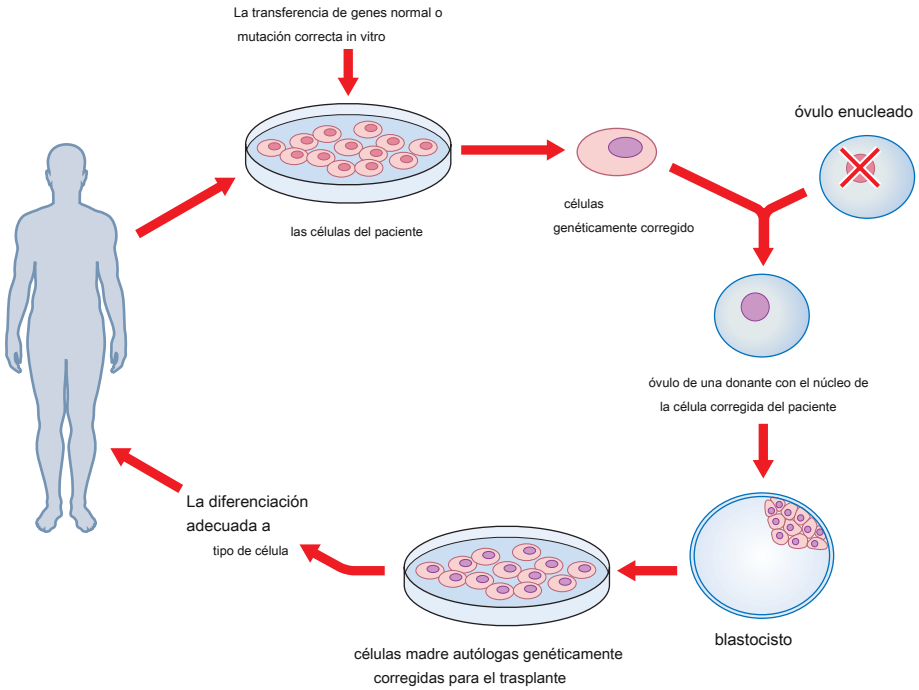


FIGURA 15.12 Las células madre embrionarias para la terapia génica. La estrategia representado comienza con células eliminación (por ejemplo, fibroblastos) de un paciente con un trastorno monogénica y luego transferir el gen normal usando un vector (o tal vez mediante la corrección de la mutación in vitro). El núcleo de una célula corregida se transfiere a continuación a un huevo enucleado obtenido a partir de un donante no emparentado por transferencia nuclear de células somáticas. El huevo, que ahora contiene el genoma corregido genéticamente del paciente, se activa para desarrollar en un blastocisto in vitro, y se corrige células madre autólogas se derivan de la masa celular interna. Las células madre se dirigen entonces a diferenciarse en un tipo celular específico y se transfieren al paciente, corrigiendo de esta manera el trastorno.

un requisito previo esencial, ya que las células iPS se han encontrado en muchos tejidos más lo que se pensaba posible. Por lo tanto las células iPS podrían utilizarse para el trasplante.

Terapia de células madre pluripotentes inducidas

Ciertos tipos de células madre somáticas parecen tener la capacidad de diferenciarse en varios tipos de células diferentes, en las condiciones adecuadas. Los recientes avances en la biología de células madre ha demostrado que las células derivadas de iPS pueden utilizarse con éxito para tratar modelos de roedores con enfermedad de Parkinson, resolviendo así el problema de inmunorrechazo y allanando el camino para futuras trasplantes autólogos para el tratamiento de esta enfermedad y otros.

Células madre mesenquimales

la terapia de células madre mesenquimales (MSC), a través de su promesa de reparación y regeneración del tejido cardiaco, representa una avenida emocionante de tratamiento para una serie de enfermedades cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países desarrollados. A pesar de los cardiomiocitos conservan la plasticidad limitada después de la maduración, el corazón es groseramente no puede recuperarse del daño estructural.

MSCs son relativamente inmuno-privilegiado, que carece tanto de mayor co-estimuladoras expresión señal de histocompatibilidad II y células T, y posee la capacidad única de casa en los sitios de daño miocárdico cuando se entrega sistémica. Se obtienen ya sea desde la médula ósea de voluntarios adultos sanos o de los propios pacientes, y se cultivaron in vitro con factores apropiados antes de ser suministrada al corazón dañado. Los estudios en animales han demostrado beneficio terapéutico a través de varios mecanismos diferentes, la más importante de las cuales parece ser la secreción abundante de factores paracrinos que promueven la regeneración local. I de ensayos clínicos de fase han demostrado que este método es seguro y los resultados de los ensayos de fase II están muy esperado para ver si habrá un claro beneficio clínico.

La retinitis pigmentosa trastorno genético (pag. 271) resulta en la pérdida de fotorreceptores, dando lugar a síntomas visuales en los adolescentes y la ceguera en un 40 a 50 años de edad. La administración sistémica de MSCs derivadas de médula ósea pluripotentes en un modelo de rata se ha demostrado la mejora de la función visual y los ensayos están en curso para probar este enfoque en los seres humanos. Este es un desarrollo potencialmente interesante para el tratamiento futuro de otras formas de degeneración de la retina y otras enfermedades vasculares oculares, tales como retinopatía diabética.

Una tercera aplicación de la terapia de MSC es en enfermedades de reparación de hueso y metabólicas de los huesos tales como la osteogénesis imperfecta (pag. 76) Y hipofosfatasia, porque las MSC también puede diferenciarse para formar hueso y cartílago.

Las células madre del limbo

El limbo corneal alberga células madre epiteliales de la córnea conocidos como **las células madre del limbo (LSC** s). condiciones de la córnea, tales como infecciones, tumores, trastornos inmunológicos, trauma y quemaduras químicas, a menudo conducen a la deficiencia de las células madre corneales, y pérdida de la visión posterior. El tratamiento de células madre del limbo La deficiencia (SIL) se ha logrado en ocho pacientes que tenían SIL completa de un ojo. Una pequeña muestra del epitelio limbal de ojo sano del paciente se retiró y se cultiva en cultivo celular utilizando el propio suero del paciente y células amnióticas donados para proporcionar el medio acondicionado requerida. Doce días más tarde, los LSC se trasplantaron sobre el ojo poco saludable de los pacientes y el grupo fue seguido por alrededor de 18 meses. En general, todos los pacientes tuvieron una disminución del dolor y un aumento de la agudeza visual.

terapia con células madre ha progresado desde (estudios con animales) preclínicos para los ensayos clínicos para una variedad de trastornos. En general, estos estudios han demostrado un enorme potencial en los modelos animales, pero el éxito más limitado en los seres humanos hasta el momento. Aparte de la participación en ensayos regulados, los pacientes deben ser advertidos de que la terapia con células madre está en una etapa temprana y animan a someterse a formas de tratamiento cuya seguridad y eficacia no se ha probado. Un subproducto no deseado spin-off de la investigación de células madre ha sido el desarrollo del llamado turismo de células madre. Los pacientes que han viajado a países en los que el tratamiento basado en células madre no está regulado para recibir tratamientos costosos que son científicamente probada. Estos tratamientos son, en el mejor, ineficaces y en el peor, peligrosa.

OTRAS LECTURAS

Aartsma-Rus, A., van Ommen, G.-JB, 2010. El progreso en aplicaciones antisentido terapéuticos para la enfermedad neuromuscular. EUR. J. Hum. Gineta. 18, 146-153.

Una revisión de la terapia antisentido de oligonucleótidos para la distrofia muscular de Duchenne, la atrofia muscular espinal, y la distrofia miotónica.

Belmonte, JCI, Ellis, J., Hochedlinger, K., Yamanaka, S., 2009. células madre pluripotentes inducidas y reprogramación: ver la ciencia a través del bombo. Nat. Rev. Genet. 10, 878-883.

Una visión general de las ventajas y desventajas de células madre embrionarias vs terapia de células madre pluripotentes inducidas.

Brown, BD, Naldini, L., 2009. explotar y antagonizar la regulación microRNA para aplicaciones terapéuticas y experimentales. Nat. Rev. Genet. 10, 578-585.

Artículo que describe las posibles aplicaciones de la interferencia de ARN.

Goldstein, DB, Tate, SK, Sisodiya, SM, 2003. Farmacogenética va genómico. Nat. Rev. Genet. 4, 937-947.

Revisión de la farmacogenética / genómica.

Newman, W., Payne, K., 2008. La eliminación de las barreras a un servicio de farmacogenética clínica. Med personalizada. 5, 471-480.

Un artículo de revisión que describe la aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica actual.

Pearson, ER, Flechtner, I., Njolstad, PR, et al., 2006. de cambiar la insulina a las sulfonilureas orales en pacientes con diabetes debido a mutaciones Kir6.2. Grupo de Colaboración Internacional de Diabetes neonatal. N. Engl. J. Med. 355, 467-477.

el tratamiento de la diabetes monogénica farmacogenética.

Pennisi, E., 2013. La locura de CRISPR. Ciencia 341, 833-836.

El descubrimiento y la promesa de la tecnología de CRISPR.

Yamanaka, S., 2012. Las células madre pluripotentes inducidas: pasado, presente y futuro. Cell Stem Cell 10, 678-684.

La fascinante historia y futuro de la investigación de células madre con una visión de las futuras aplicaciones de las células madre pluripotentes inducidas.

ELEMENTOS

1 La farmacogenómica se define como el estudio de la interacción de maquillaje y respuesta a un fármaco genética de un individuo. La distinción clave entre la farmacogenética y farmacogenómica es que el primero se describe el estudio de la variabilidad en las respuestas de drogas atribuida a los genes individuales y el segundo describe el estudio de todo el genoma en relación con la respuesta al fármaco.

2 Conocimiento con respecto a la etiología genética y fisiopatología del proceso de la enfermedad puede conducir a tratamientos estratificadas. Los ejemplos de la llamada medicina personalizada o precisión incluyen la terapia con sulfonilurea para ciertos subtipos monogénicas de la diabetes, y ivacaftor lumacaftor para la fibrosis quística, trastuzumab para el cáncer de mama que muestran *HER2* la sobreexpresión, imatinib para la leucemia mieloide crónica y gefitinib para no pequeñas de cáncer de pulmón de células con activación *EGFR* mutaciones. Las pruebas para B * 5701 antes de recetar abacavir es actualmente una rutina para los pacientes con infección por el VIH para reducir el riesgo de hipersensibilidad potencialmente mortal.

3 La terapia génica es la administración terapéutica de material genético en las células de un paciente como un medicamento para tratar la enfermedad. Requiere que el gen implicado debe caracterizarse, el tipo de célula o tejido particular a ser dirigidos deben ser identificados, un sistema de vector eficiente, fiable, y seguro que resulta en la expresión continua estable del gen introducido tiene que ser desarrollado, y la seguridad y efectividad de la modalidad particular de la terapia génica tiene que ser demostrada. Algunos éxito se ha logrado mediante la entrega de una copia funcional del gen correspondiente, o a través de la modificación de la expresión génica a través de la terapia antisentido, pero la terapia génica todavía no está ampliamente disponible.

4 la terapia génica de la línea germinal es universalmente considerada como éticamente inaceptable, mientras que la terapia génica de células somáticas es generalmente visto como aceptable, porque esto es visto como similar a los tratamientos existentes, tales como el trasplante de órganos.

5 células madre pluripotentes embrionarias o inducidos podrían ser utilizado terapéuticamente en un enfoque regenerativo en el que se diferencian in vitro a tipos de células especializadas (o progenitores de las células especializadas objetivo), y luego trasplantados in vivo para reemplazar las células o tejidos enfermos. Alternativamente podrían ser utilizados como vehículos de suministro para la tecnología de transferencia genética.

SECCIÓN C

Genética Clínica, Terapia y Ética

C apítulo 1 6

Las anomalías congénitas, síndromes dismórfico, y problemas de aprendizaje

Ciertamente dan nombres muy extraños a las enfermedades.

PLATÓN

La formación de un ser humano, un proceso a veces conocido como **morfogénesis,** implica extremadamente complicada biología celular que, aunque todavía no se entiende completamente, se ha comenzado a producir sus misterios (ver Capítulo 9). Dada la complejidad, no es de extrañar que en ocasiones las cosas van mal. Tampoco es sorprendente que en muchas anomalías congénitas factores genéticos pueden ser claramente implicados. Más de 5000 dismórfico, anomalía congénita múltiple, y los síndromes de retraso mental se describen en la base de datos Dismorfología Londres, cubriendo trastornos de genes individuales, condiciones esporádicos y no genéticos, así las causadas por agentes teratogénicos. Para la mayoría de las debidas a mutaciones en un único gen o variantes de la causa está ahora conocida y la tecnología de secuenciación de nueva generación tiene el poder de descubrir la razón subyacente en gran parte del resto. No podemos hacer justicia a este vasto campo en un espacio limitado, y muchos ejemplos presentará en otros lugares (por ejemplo, capítulos 9 , 17), Pero en este capítulo consideramos el impacto global de alteraciones en la morfogénesis mediante la revisión de los siguientes:

1. La incidencia de anormalidades en diversas etapas, desde la concepción en adelante.
2. Su naturaleza y las formas en que se pueden clasificar.
3. Sus causas, cuando se conoce, con especial énfasis en el papel de la genética.

Incidencia

Espontánea del primer trimestre de pérdida de embarazo

Se ha estimado que aproximadamente el 50% de todas las concepciones humanas se pierden, ya sea antes de la implantación en 5 a 6 días después de la concepción, o poco después (es decir, antes de que la mujer se da cuenta de que está embarazada). Entre los embarazos reconocidos, al menos 15% final en aborto involuntario espontánea antes de 12 semanas de gestación. Incluso cuando se puede obtener el material de la abortus, a menudo es muy difícil de establecer por qué se ha producido una pérdida del embarazo. Sin embargo, un estudio cuidadoso de un gran número de embriones abortados espontáneamente ha demostrado que las anormalidades estructurales brutas están presentes en 80% a 85%. Estas anormalidades pueden variar desde la ausencia de un embrión en el desarrollo del embarazo SAC-A **cigoto** -para una forma de cuerpo muy distorsionada, o una anomalía específica en un sistema de un solo cuerpo.

Las anomalías cromosómicas como la trisomía, monosomía, o triploidía se encuentran en aproximadamente 50% de todos los abortos espontáneos. Esta incidencia aumenta a 60% cuando una anomalía estructural bruto está presente y es muy probable que submicroscópica o de novo anomalías de un solo gen representan una proporción del resto.

Las anomalías congénitas y mortalidad perinatal

cifras de mortalidad perinatal incluyen todos los bebés que nacen muertos después de 28 semanas de gestación, más muertes durante la primera semana de vida. De todas las muertes perinatales, el 25% y el 30% se producen como resultado de una anormalidad estructural grave y en el 80% de estos casos, los factores genéticos pueden estar implicados. los *relativo* contribución de las anormalidades estructurales en la mortalidad perinatal es menor en los países en vías de desarrollo, donde los factores ambientales y la prestación de asistencia sanitaria desempeñan un papel mucho mayor.

Los bebés recién nacidos

Las encuestas que revisan la incidencia de ambas anomalías mayores y menores en los recién nacidos han llevado a cabo en muchas partes del mundo. UNA *mayor* anomalía puede ser definido como uno que tiene un resultado adverso ya sea en la función o la aceptabilidad social del individuo (Tabla 16.1). Por el contrario, anormalidades menores son de ninguna importancia médica ni cosméticos (cuadro 16.1). Sin embargo, la división entre mayores y menores alteraciones no siempre es sencillo; por ejemplo, una hernia inguinal en ocasiones conduce a la estrangulación del intestino y siempre requiere corrección quirúrgica, por lo que existe el riesgo de secuelas graves.

Las encuestas consistentemente muestran que 2% a 3% de todos los recién nacidos tienen al menos un importante anormalidad aparente en el nacimiento. La verdadera incidencia, teniendo en cuenta las anomalías que se presentan más adelante en la vida, tales como malformaciones cerebrales, es probable que cerca del 5%. anormalidades menores se encuentran en aproximadamente 10% de todos los recién nacidos. Si dos o más menores anomalías están presentes en un recién nacido, existe un riesgo del 10% al 20% de que el bebé también tendrá una malformación mayor.

El pronóstico a largo plazo para un bebé con una anomalía importante, obviamente, depende de la naturaleza del defecto de nacimiento específicos y si se puede tratar. El pronóstico general de este grupo de recién nacidos es relativamente pobre, con hasta un 25% de morir en la infancia temprana, el 25% tiene mentales subsiguiente o física

Tabla 16.1 Los principales ejemplos de anomalías congénitas estructurales

Sistema y la anormalidad	Incidencia por 1.000 nacidos
Cardiovascular	***10***
Defecto septal ventricular	2.5
Comunicación interauricular	1
El conducto arterioso permeable	1
Tetralogía de Fallot	1
Sistema nervioso central	***10***
La anencefalia	1
hidrocefalia	1
microcefalia	1
espina bífida lumbosacro	2
Gastrointestinal	***4***
El labio leporino / paladar hendido	1.5
Hernia de diafragma	0.5
atresia esofágica	0.3
ano imperforado	0.2
Miembro	***2***
amputación transversal	0.2
urogenital	***4***
agenesia renal bilateral	2
riñones poliquísticos (infantiles)	0.02
extrofia vesical	0.03

discapacidad, y el 50% restante tiene una perspectiva razonable o bien después del tratamiento.

La mortalidad de la niñez

Las anomalías congénitas hacen una contribución significativa a la mortalidad durante toda la infancia. Durante la infancia, aproximadamente el 25% de todas las muertes son el resultado de las principales anormalidades estructurales, cayendo a 20% entre 1 y 10 años de edad, y a aproximadamente el 7,5% entre 10 y 15 años.

Intercalación de los datos de incidencia de anormalidades observadas en abortos involuntarios espontáneos primeros y los recién nacidos, al menos 15% de todo el reconocido concepciones humanas son estructuralmente anormal (Mesa 16.2), Y los factores genéticos probablemente están implicados en al menos el 50% de estos.

Definición y clasificación de los defectos de nacimiento

Hasta ahora, en este capítulo los términos *anormalidad congénita* y *defecto de nacimiento* se han utilizado en un sentido general para describir todo

cuadro 16.1 Ejemplos de Minor congénita
Las anomalías estructurales

pit Preauricular o etiqueta epicántico
pliega estenosis del conducto lagrimal
manchas de Brushfield en los pits iris
labio

Un solo pliegue palmar
clinodactilia quinto dedo
Sindactilia entre los dedos segundo y tercer pezón
supernumerario hernia umbilical hidrocele

fosa sacra u hoyuelo

Tabla 16.2 La incidencia de anormalidades estructurales

Incidencia	(%)
Abortos Involuntarios espontáneas	
Primer trimestre	80-85
Segundo trimestre	25
todos los bebés	
Anormalidad importante evidente en el nacimiento	2-3
Mayor anormalidad evidente más adelante	2
anormalidad menor	10
La muerte en el periodo perinatal	25
La muerte en el primer año de vida	25
Muerte en 1-9 años	20
Muerte a los 10-14 años	7.5

tipos de anomalía estructural que puede ocurrir en un embrión, feto o recién nacido. A pesar de que estos términos son perfectamente aceptables con el fin de agrupar todas estas anomalías cuando se estudian su incidencia global, que no proporcionan ninguna información sobre posibles mecanismos subyacentes. definiciones más específicas se han ideado que tienen la ventaja añadida de proporcionar una clasificación clínica y etiológica combinado.

Las anomalías individuales

anomalías individuales pueden tener una base genética o no genética. El sistema de términos utilizados nos ayuda a comprender los diferentes mecanismos que podrían estar implicados, y estos se puede ilustrar de forma esquemática (Figura 16.1).

Malformación

UNA **malformación** es un defecto estructural primaria de un órgano, o parte de un órgano, que resulta de una anormalidad intrínseca en el desarrollo. Esto solía ser conocido como un *primario* o *intrínseco*

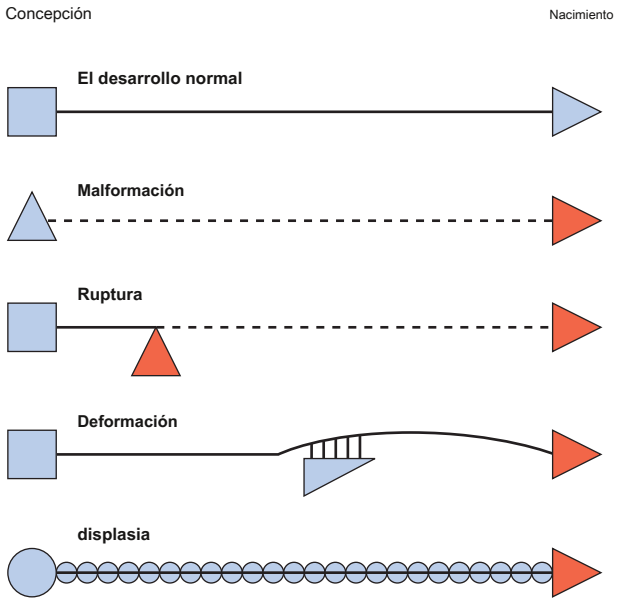


FIGURA 16.1 Representación esquemática de los diferentes mecanismos en la morfogénesis. Para malformación, interrupción, y la displasia, la línea discontinua simboliza el potencial de desarrollo en lugar de tiempo de la manifestación del defecto, lo que podría llegar tarde en la embriogénesis. (*Adaptado de Spranger J, K Benirschke, Hall JG, et al 1982 Errores de la morfogénesis: conceptos y términos. J Pediatr 100:. 160-165)*



FIGURA 16.2 Niño con una gran cele toracolumbar myelomeningo- que consiste en que sobresale de la médula espinal cubierto por meninges.

malformación. La presencia de una malformación implica que el desarrollo temprano de un tejido u órgano en particular ha sido detenido o mal dirigido. Los ejemplos comunes incluyen anomalías cardíacas congénitas como ventricular o defectos del tabique auricular, labio leporino y / o paladar, o defectos del tubo neural (Figura 16.2). La mayoría de las malformaciones que implican solamente un solo espectáculo órgano herencia multifactorial, lo que implica una interacción de gen (s) con otros factores (ver Capítulo 10). Malformaciones múltiples son más probable que sea debido a anomalías cromosómicas, pero pueden deberse a mutaciones en un único gen.

Ruptura

El termino **ruptura** se refiere a una estructura anormal de un órgano o tejido como resultado de factores externos que perturban el proceso de desarrollo normal. Esto solía ser conocido como un *secundario* o *extrínseco* malformación, e incluye isquemia, infección y trauma. Un ejemplo de una interrupción es el efecto observado en el desarrollo de extremidades cuando una cadena o banda, del amnios se entrelaza alrededor de las extremidades o dígitos de un bebé (Figura 16.3). Por definición, una interrupción no es genética, aunque en ocasiones los factores genéticos pueden predisponer a los acontecimientos perturbadores. Por ejemplo, una pequeña proporción de bandas amnióticas son causadas por un defecto subyacente genéticamente determinada en el colágeno que debilita el amnios, haciéndolo más susceptible de desgarrarse o romperse espontáneamente.

Deformación

UNA **deformación** es un defecto resultante de una fuerza mecánica anormal que distorsiona una estructura por lo demás normal. Los ejemplos incluyen la dislocación de la cadera y talipes posicionales suaves (pie zambo) (Figura 16.4) Resultante de la reducción de líquido amniótico (oligohidramnios) o apiñamiento intrauterino de hermanamiento, o un útero estructuralmente anormal. Deformaciones ocurren generalmente al final del embarazo y llevan a un buen pronóstico con el tratamiento apropiado para-ejemplo, férulas suaves de pie zambo, porque el órgano subyacente es fundamentalmente normal en la estructura.

displasia

UNA **displasia** es una organización anormal o conjunto de células en el tejido. Los efectos se observan por lo general allí donde está presente que el tejido particular. Por ejemplo, en la displasia tanatofórica, una displasia esquelética causada por mutado *FGFR3 (* pp. 113-114), Casi todos los huesos se ven afectados (Figura 16.5). Del mismo modo, en una

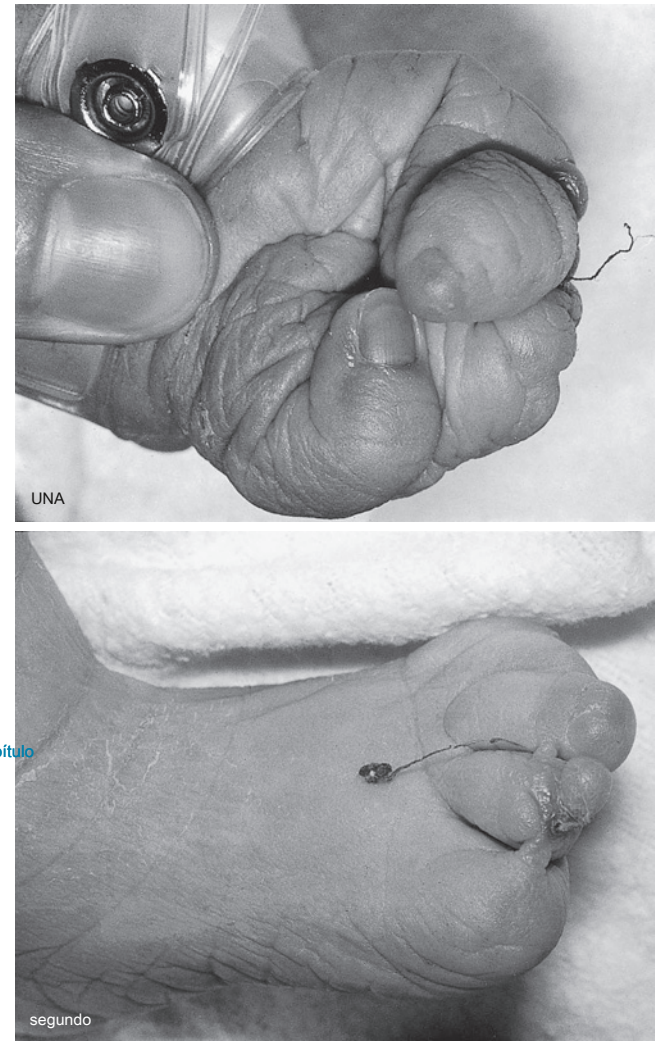


FIGURA 16.3 mano (UNA) y el pie (SEGUNDO) de un bebé con amputaciones digitales resultantes de bandas amnióticas que muestran hebras residuales de amnios. (*Una cortesía del Dr. MacFadyen, Leicester Royal Infirmary, Reino Unido).*



FIGURA 16.4 Las extremidades inferiores de un bebé con pie equino varo.



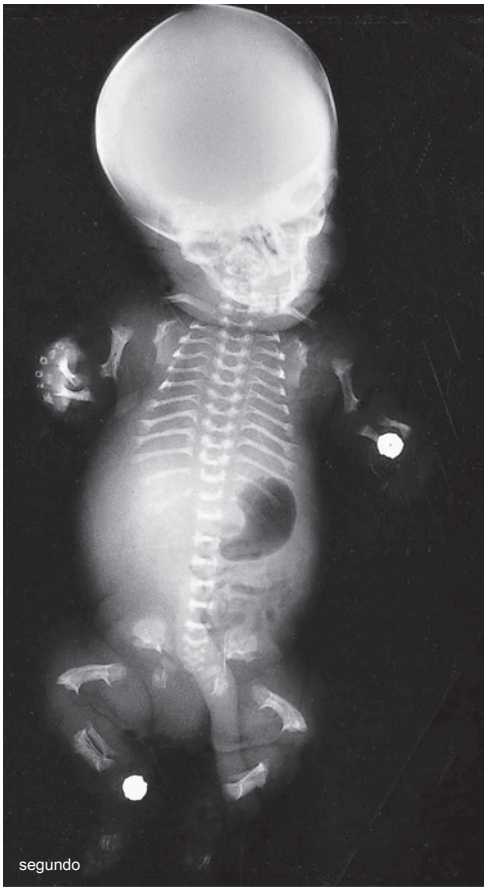


FIGURA 16.5 **UNA,** Bebé con displasia tanatofórica. **SEGUNDO,** gráfico Radio- del lactante que muestra costillas cortas, cuerpos vertebrales planas, y fémures curvos.



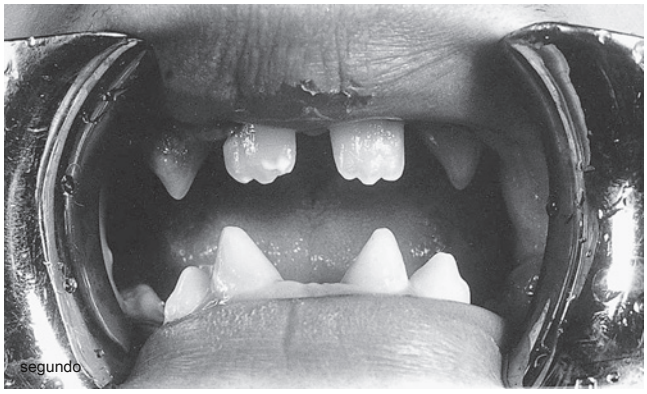


FIGURA 16.6 Pelo (**UNA)** y dientes (**SEGUNDO)** de un varón con displasia ectodérmica.

displasia ectodérmica, tejidos muy dispersos de origen ectodérmico, como el pelo, los dientes, la piel y las uñas, están involucrados (Figura 16.6). La mayoría de las displasias son causadas por defectos de un solo gen y están asociados con altos riesgos de recurrencia para los hermanos y / o descendencia.

múltiples anomalías

Secuencia

Este concepto describe los hallazgos que se producen como consecuencia de una cascada de eventos iniciados por un solo factor primario y pueden dar lugar a una única malformación de órganos. En la secuencia de 'Potter', la fuga crónica de los resultados de salida de líquido amniótico o defectuosos fetales urinarios en el oligohidramnios (Figura 16.7). Esto a su vez conduce a la compresión fetal, lo que resulta en características faciales aplanados, la dislocación de las caderas, talipes, e hipoplasia pulmonar (Figura 16.8), Por lo general resulta en la muerte neonatal por insuficiencia respiratoria.

Síndrome

En la práctica, el término **síndrome** se utiliza muy libremente (por ejemplo, la banda amniótico 'síndrome'), pero en teoría debería reservarse para patrones consistentes y reconocibles de anomalías para el cual a menudo habrá una causa subyacente conocida. Estas causas subyacentes pueden incluir anomalías cromosómicas, como en el síndrome de Down, o defectos de un solo gen, como en el síndrome de Van der Woude, en el que el labio y / o paladar hendido se produce en asociación con los hoyos en el labio inferior (Figura 16.9). El estudio clínico de síndromes de malformaciones es la disciplina de **dismorfología.** El diagnóstico clínico se ha visto muy favorecido por el desarrollo de bases de datos informatizadas (ver Apéndice) Con un sistema de búsqueda basado en características clave. Incluso con la ayuda de esta herramienta de diagnóstico muy valiosa, hay muchos niños dismórficos para los cuales no hay un diagnóstico es

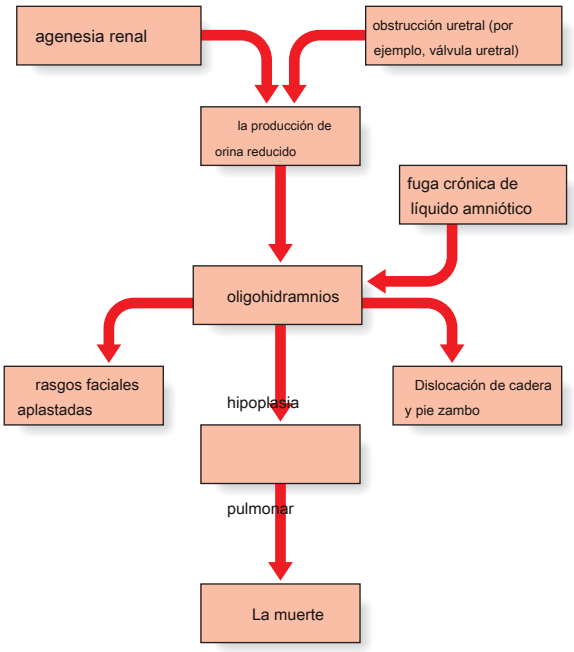


FIGURA 16.7 secuencia El 'Potter' que muestra la cascada de eventos que conducen hacia y resultantes de oligohidramnios (volumen de líquido amniótico reducido).



FIGURA 16.8 La apariencia facial de un bebé con la secuencia de Potter de oligohidramnios como consecuencia de ESIS agen- renal bilateral. Obsérvese el aspecto aplastado causado por la compresión en el útero.



FIGURA 16.9 Posterior paladar hendido y labio inferior pozos en un niño con síndrome de Van der Woude.

alcanzado, por lo que puede ser muy difícil proporcionar información precisa sobre el pronóstico probable y el riesgo de recurrencia (pag. 318). tecnología-CGH Microarray y secuenciación de próxima generación (pag. 63) Ha hecho incursiones en este gran grupo de pacientes no diagnosticados y continuará haciéndolo.

Asociación

El termino **asociación** se introdujo en el reconocimiento del hecho de que ciertas malformaciones tienden a ocurrir juntos más a menudo de lo que cabría esperar por azar, sin embargo, este hecho no aleatoria de anomalías no se puede explicar fácilmente sobre la base de una secuencia o un síndrome. Las principales diferencias de un síndrome son la falta de consistencia de las anomalías de un individuo afectado a otro y la ausencia de una explicación subyacente satisfactoria. Los nombres de las asociaciones son a menudo siglas; por ejemplo, la asociación VACTERL cuenta

***v*ertebral, *una*nal, *do*rsal, *t*racheo *m*i*l*sophageal, *r*enal, y *l*anomalías de la MB.** Asociaciones en general transmiten un bajo riesgo de recurrencia y en general se cree que de no ser de origen genético. Sin embargo, la heterogeneidad es probable y al menos una proporción de los casos, probablemente, tener una base genética. En VACTERL, por ejemplo, casos raros se han descrito con una mutación en el gen ligado al cromosoma X

ZIC3, que es también una causa de la lateralidad ligada al cromosoma X defectos (heterotaxia). Esto a su vez ha llevado a la sugerencia de que VACTERL puede ser una condición relacionada con los procesos de lateralidad ineficientes en desarrollo.

Esta clasificación de los defectos de nacimiento no es perfecto, que está lejos de ser completa, ya sea totalmente o mutuamente excluyentes. Por ejemplo, obstrucción de la salida de la vejiga causada por una malformación primaria tal como una válvula uretral resultará en los oligohidramnios o secuencia de Potter, que conduce a deformaciones secundarias tales como la dislocación de la cadera y talipes. Para complicar más las cosas, la ausencia de ambos riñones, que se traducirá en la misma secuencia de eventos, que normalmente se conoce erróneamente como síndrome de Potter. A pesar de esta confusión semántica, las clasificaciones pueden ayudar a la comprensión de las causas y riesgos de recurrencia (capítulo 21), Y la mayoría de los padres se consuelan por tener un nombre para la condición de su hijo.

Las causas genéticas de Malformaciones

Existen múltiples causas de las anomalías congénitas y la contribución relativa de los diferentes mecanismos varía dependiendo

Tabla 16.3 Causas de Anomalías Congénitas

Porque	%
Genético	*30-40*
Cromosómico	6
solo gen	7.5
multifactorial	20-30
Ambiental	*5-10*
Medicamentos y productos químicos	2
infecciones	2
enfermedad materna	2
Agentes físicos	1
Desconocido	50
Total	100

en la determinación y los problemas de salud pública que prevalecen en diversas sociedades del mundo. Tabla 16.3 da un desglose aproximado de los diferentes factores que contribuyen.

Las anomalías cromosómicas

Estos representan aproximadamente el 6% de todas las anomalías congénitas reconocidas, o posiblemente más si se incluyen microarray CGH-casos positivos. Como regla general, ningún grado perceptible de desequilibrio autosómico, como la duplicación, deleción, trisomía o monosomía, dará lugar a anomalías estructurales y de desarrollo severo, que puede dar lugar a principios de aborto involuntario. síndromes cromosómicos comunes se describen en capítulo 17 . No se sabe si malformaciones causadas por una anomalía cromosómica significativa, tales como una trisomía, son el resultado de los efectos de dosificación de los genes individuales implicados (modelo 'aditivo') o inestabilidad en el desarrollo general causada por un gran número de productos de genes del desarrollo anormales (modelo 'interactivo').

Los defectos de un solo Gene

Estos representan hasta el 10% de todas las anomalías congénitas. Algunos de éstos están aislados, es decir, que implican un solo órgano o sistema (Tabla 16.4). Otros defectos de un solo gen resultan en múltiples síndromes anomalía congénita que implican muchos órganos o sistemas que no tienen ninguna relación embriológico subyacente obvia. Por ejemplo, ectrodactilia (Figura 16.10) En el aislamiento puede ser heredada como un rasgo autosómico dominante aparente con penetrancia reducida cuando debido a microduplications en 10q24 o 17p13.3, microdeleciones en 2q31.1, o desequilibrios sutiles en 7q21.3 (pag. 104). De vez en cuando, herencia autosómica recesiva se produce debido a mutaciones en *DLX5 (* 7q21.3). También puede ocurrir como una manifestación del síndrome CEE (*mi* displasia ctodermal, *mi* ctrodactyly y *do* el labio izquierdo / paladar hendido), que sigue la herencia autosómica dominante y se debe a mutaciones en el

TP63. Por lo tanto diferentes mutaciones, alélica o no alélica, pueden causar malformaciones similares o idénticos.

La importancia de determinar la causa de una anomalía congénita, sobre todo si se tiene una base de un solo gen, radica en la necesidad de consejo genético para la familia inmediata y más ancho. Además, desde una perspectiva de investigación causas de un solo gen pueden proporcionar pistas a loci de susceptibilidad para malformaciones y fenotipos similares que parecen mostrar herencia multifactorial.

De los muchos ejemplos de progreso en la identificación de los genes que causan anormalidades congénitas y síndromes dismórficos, dos se ilustra ahora desde el campo de la genética pediátricos. En ambos, la función del gen en relación con la expresión generalizada en muchos tejidos aún no se ha determinado.

Tabla 16.4 Las anomalías congénitas que pueden ser causados por defectos de un solo Gene

	Herencia	Anormalidades
Aislado		
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
La hidrocefalia	XR	
megalencefalia	ANUNCIO	
microcefalia	AD / AR	
OCULAR		
aniridia	ANUNCIO	
Las cataratas	AD / AR	
microftalmia	AD / AR	
MIEMBRO		
braquidactilia	ANUNCIO	
ectrodactilia	AD / AR	
polidactilia	ANUNCIO	
OTRO		
riñones poliquísticos Infantiles	Arkansas	
síndromes		
Apert	ANUNCIO	Craneosinostosis, sindactilia
CEE	ANUNCIO	Displasia ectodérmica, ectrodactilia, labio leporino / paladar hendido
Meckel	Arkansas	Encefalocele polidactilia, riñones poliquísticos
Roberts	Arkansas	Labio / paladar hendido, focomelia
Van der Woude	ANUNCIO	labio / paladar hendido, pozos de labios

ANUNCIO, Dominante autosómico; *ARKANSAS,* autosómica recesiva; *XR,* X recesiva ligada.

Síndrome de Noonan y los 'Ras-opathies'

Descrita por primera vez por Noonan y Ehmke en 1963, esta condición bien conocida tiene incidencia que puede ser tan alta como 1: 2000 nacimientos, con una relación de igual sexo. Las características son similares a los del síndrome de Turner en hembras-baja estatura, correas de cuello, libros incrementado ángulo en el codo y la enfermedad cardíaca congénita. La estenosis pulmonar es la lesión más común, pero defecto septal atrial, defecto del septo ventricular, y la miocardiopatía hipertrófica de vez en cuando se producen. Una deformidad pectus leve característica puede ser visto, y la cara de muestra hipertelorismo, inclinadas hacia abajo fisuras palpebrales y orejas de implantación baja



FIGURA 16.10 Aspecto de los pies en un niño con ectrodactilia.



FIGURA 16.11 El síndrome de Noonan: (UNA) en la presentación de un bebé con cardiomiopatía al nacer (que más tarde se resolvió); (SEGUNDO) en un niño; y (DO) en un hombre de 57 años de edad.

(Figura 16.11). Algunos pacientes tienen una diátesis hemorrágica leve y dificultades de aprendizaje se presentan en aproximadamente una cuarta parte.

En una familia holandesa de tres generaciones, el síndrome de Noonan (NS) se mapeó en 12q22 en 1994, pero no fue hasta 2001 que se identificaron mutaciones en la proteína tirosina fosfatasa, de tipo no receptor, 11 (*PTPN11)* gene. La atención se ha convertido rápidamente en la correlación fenotipo-genotipo, y los casos mutationpositive tener una frecuencia mucho más alta de la estenosis pulmonar que los casos de mutación negativa, y muy pocas mutaciones se han encontrado en pacientes con miocardiopatía. Sin embargo, los rasgos faciales son similares, si no se encuentra una mutación. Las mutaciones en *PTPN11* representan aproximadamente la mitad de todos los casos de NS. Las mutaciones en el *SOS1, SHOC2, KRAS, RIT1,* y *MAPZK1* genes se han encontrado en una proporción de *PTPN11*- casos negativos. Estos genes pertenecen a la misma vía, conocida como RAS-MAPK (Figura 16.12). El producto de proteína de *PTPN11* es SHP-2 y esto, junto con SOS1, transduce positivamente señales a Ras-GTP, un efector aguas abajo. los *KRAS* mutaciones en NS parecen conducir a proteínas de K-ras con deficiencia en la respuesta a las proteínas de activación de GTPasa (pag. 181). Neurofibromatosis, el trastorno más común de este grupo, se trata en capítulo 19 (pag. 279).

Durante años dismorfólogos características superpuestas reconocidas entre NS y las condiciones más raros conocidos como cardiofacio-cutánea (Figura 16.13) Y Costello (Figura 16.14 *A, B*) síndromes. Estas condiciones son ahora reconocidos para formar parte de un espectro de trastornos explicados por mutaciones en diferentes componentes de la vía RAS-MAPK, con cada síndrome presentan considerable heterogeneidad genética (Tabla 16.5). Muchas de las mutaciones son mutaciones de sentido erróneo de ganancia de función, lo que puede explicar el aumento de tumores sólidos en el síndrome de Costello, así como la proliferación celular en algunos tejidos en el síndrome-cardio facio-cutáneo (por ejemplo, hiperqueratosis). El efecto es para RAS para unir GTP, lo que resulta en la activación de la vía (ganancia de función). Neurofibromin es una GTPasa activación de la proteína, y funciona como un supresor de tumores.

Síndrome de Sotos

Descrita por primera vez en 1964, este es uno de los síndromes de sobrecrecimiento ", anteriormente conocido como gigantismo cerebral. Peso de nacimiento por lo general se incrementa y macrocefalia observó. Las primeras dificultades en la alimentación y la hipotonía puede incitar a muchas investigaciones y con frecuencia hay retraso motor y ataxia. Altura progresa a lo largo de la parte superior de, o por encima de, las líneas centil normales, pero la estatura adulta final siempre se incrementa notablemente. la edad ósea avanzada puede estar presente, así como grandes manos y los pies, y los ventrículos cerebrales puede ser dilatado ligeramente en las imágenes. La cara es característica (Figura 16.15), La máxima frente prominente, hipertelorismo con fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, una nariz característica en la primera infancia, y una barbilla puntiaguda. La escoliosis se desarrolla en algunos casos durante la adolescencia. transmisión de padre-hijo es poco frecuente, probablemente debido a que la mayoría de los pacientes tienen dificultades de aprendizaje, pero pueden ocurrir casos leves, con el resultado de que la condición de vez en cuando puede ser rastreado durante varias generaciones.

Entre los pacientes con síndrome de Sotos informado que tienen translocaciones cromosómicas equilibradas fueron dos con puntos de interrupción en 5q35. De estos pacientes cruciales un grupo japonés

Tabla 16.5 Los genes de los RAS-MAPK y Asociados Síndromes

Gene	Síndrome de Noonan	El síndrome cardio-FacioCutaneous	Síndrome de Costello
PTPN11	Común: ≤ 50% también es responsable de la mayoría de los casos de síndrome de LEOPARD	-	-
RIT1	~ 5%	-	-
KRAS	Raro	Raro	Raro
HRAS	-	-	Común: > 50%
SHOC2	Raro	-	-
SOS1	Raro	-	-
BRAF	-	Común: ≤ 50% Algunos	
MAP2K1	Raro	Algunos	Algunos
map2k2 -		Raro	-

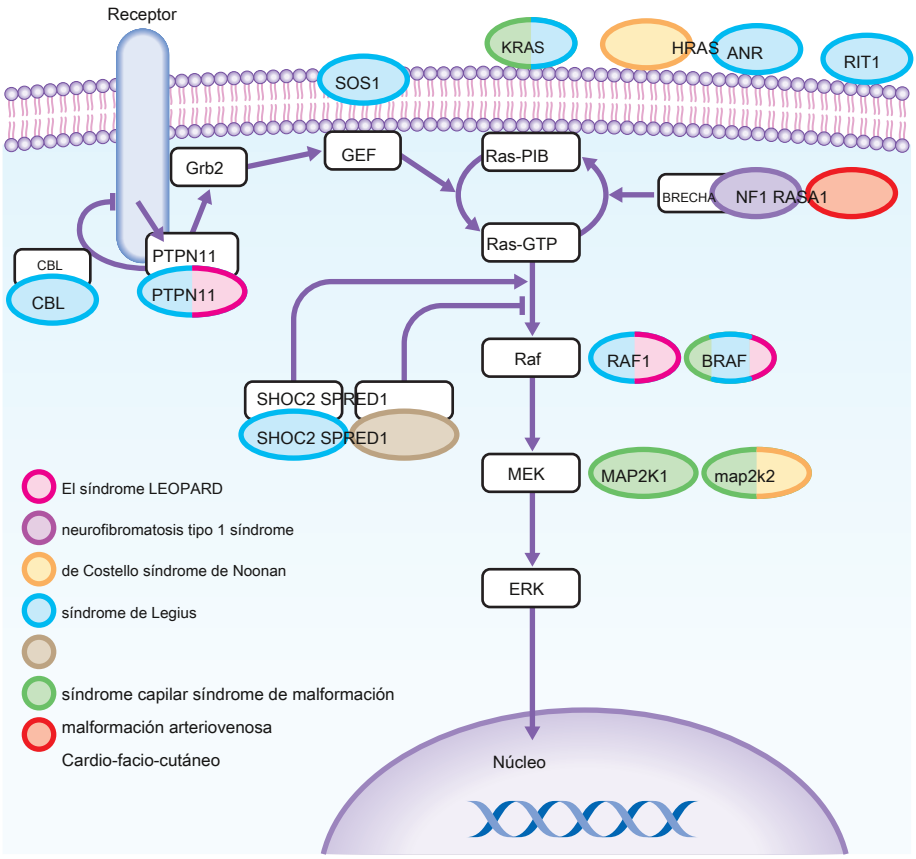


FIGURA 16.12 La vía RAS-MAPK. HRA y los KRAS son activados por PTPN11 y SOS1. La vía se dysregulated por mutaciones en los componentes clave, dando como resultado los fenotipos distintos pero relacionados del síndrome de Noonan,-facio-cutáneo cardio síndrome, síndrome de Costello, y neurofibromatosis tipo 1 (ver Tabla 16.5). Neurofibromin es una proteína activadora de GTPasa (GAP) que funciona como un supresor de tumores. proteínas ras mutantes muestran deterioro de la actividad GTPasa y son resistentes a las BPA. El efecto es para RAS para unir GTP, lo que resulta en la activación de la vía (ganancia de función). *NF1,* Neurofibromatosis tipo 1.

en 2002 pasó a identificar una deleción de 2,2 Mb en una serie de casos de síndrome de Sotos. La supresión saca un gen llamado *NSD1,* una asociada al receptor de andrógenos co-regulador con 23 exones. Los japoneses descubrieron un pequeño número de mutaciones de cambio en sus pacientes, pero, curiosamente, un estudio de casos europeos encontró que las mutaciones eran mucho más comunes que las supresiones. Para la gran mayoría de los casos las mutaciones y deleciones ocurren de novo.

La herencia multifactorial

Esto da cuenta de la mayoría de las anomalías congénitas en el que los factores genéticos pueden ser claramente implicados. Estos incluyen la mayoría aislado ('no-sindrómica') malformaciones relacionadas con el corazón, sistema nervioso central y los riñones (cuadro 16.2). Para muchas de estas condiciones, los riesgos empíricos se han derivado (pag. 100) Basado en grandes estudios epidemiológicos de la familia, de manera que por lo general es posible proporcionar a los padres de un niño afectado con una clara indicación de la probabilidad de que un niño futuro se verá afectado de manera similar. Los riesgos para la descendencia de pacientes que fueron tratados con éxito a sí mismos en la infancia se están haciendo disponibles, particularmente para la enfermedad cardíaca congénita. Estos son por lo general similares a los riesgos que se aplican a los hermanos, como se predijo por el modelo multifactorial (véase Capítulo 10).

La heterogeneidad genética

Durante mucho tiempo se ha reconocido que las malformaciones congénitas específicas pueden tener muchas causas diferentes (pag. 100), por lo tanto, la importancia de tratar de distinguir entre sindrómica y casos aislados. Esta diversidad causal se ha convertido cada vez más evidente a medida que la evolución de la biología molecular han conducido a la identificación de las familias altamente conservadas de genes que juegan papeles cruciales en la embriogénesis temprana.

Este tema se trata en detalle en Capítulo 9 . En el capítulo actual, dos malformaciones específicas, holoprosencefalia y defectos del tubo neural, se tendrán en cuenta para demostrar la tasa de progreso en este campo y el alcance del desafío que queda por delante.

holoprosencefalia

Esta malformación severa ya menudo fatal es causada por un fallo de la escisión del cerebro anterior o prosencéfalo embrionario. Normalmente, esto se divide transversalmente en el telencéfalo y diencéfalo. El telencéfalo divide en el plano sagital para formar los hemisferios cerebrales y los tractos olfativos y bulbos. El diencéfalo se desarrolla para formar los núcleos talámicos, la glándula pineal, el quiasma óptico, y los nervios ópticos. En la holoprosencefalia, hay un fallo incompleta o parcial de estos procesos de desarrollo, y en la forma severa alobar esto resulta en una apariencia facial anormal (ver Figura 9.9 , pag. 108) Con profundo de trastornos del neurodesarrollo. Etiológicamente, holoprosencefalia puede ser clasificado como cromosómica, sindrómica, o aislados. Cromosómico provoca representan aproximadamente el 30% a 40%, la anormalidad más común es la trisomía 13 (pp. 238-239). Otras causas cromosómicas

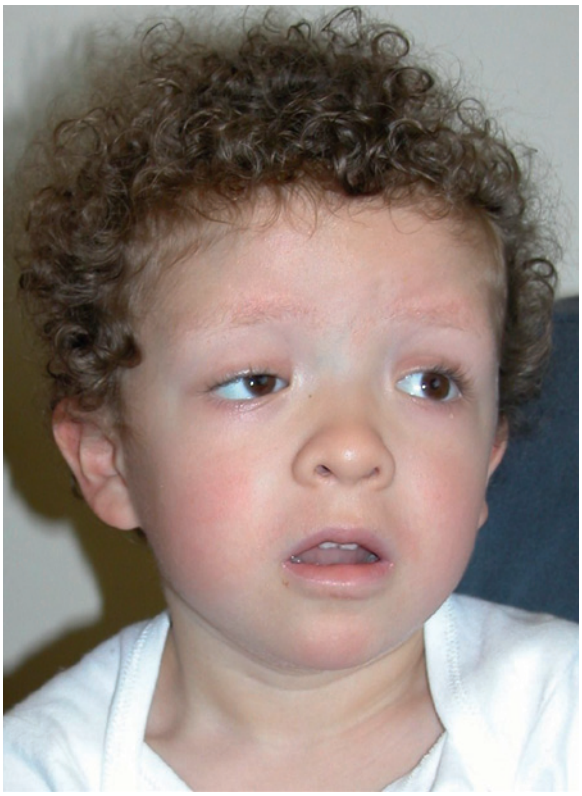


FIGURA 16.13 Un niño con síndrome cardio-facio-cutáneo debido a una mutación en el *BRAF1* gene. Tenga en cuenta el pelo inusualmente rizado.

incluir deleciones de 18p, 2p21, 7q36 y 21q22.3, la duplicación de 3p24-PTER, duplicación o deleción de 13q, y triploidía (pag. 238). causas sindrómica de holoprosencefalia son numerosas e incluyen condiciones relativamente bien conocidos, tales como el síndrome de deleción 22q11 (DiGeorge) (pag. 245) Y una serie de mucho más raro múltiples síndromes de malformaciones, algunas de las cuales muestran herencia autosómica recesiva. Uno de ellos, el síndrome de Smith-LemliOpitz (pp. 107, 268), Está asociada con niveles bajos

cuadro 16.2 Aislado (no sindrómica) Malformaciones que muestran la herencia multifactorial

Cardíaco
defecto septal auricular tetralogía
de Fallot ductus arterioso patente
de defecto septal ventricular

Sistema nervioso central
La espina bífida
anencefalia
Encefalocele

genitourinario
Hipospadias
agenesia renal
disgenesia renal

Otro
El labio leporino / paladar hendido
dislocación congénita de caderas Talipes



FIGURA 16.14 Un bebé (UNA) con síndrome de Costello, debido a una mutación en *HRAS* gene. Los pliegues palmares (SEGUNDO) son (foto tomada en el período neonatal) inusualmente profunda.

de colesterol y es debido a un defecto en la primera parte de la vía de Sonic hedgehog (pag. 107). El tercer grupo, aislado holoprosencefalia, a veces se explica por mutaciones heterocigotas en tres genes. Los efectos pueden ser muy variables, que van desde muy suave con características mínimas tales como anosmia, a la, letal, alobar forma completa. Los genes implicados son *Sonic hedgehog (SHH)*

7q36 en el cromosoma, *ZIC2* en el cromosoma 13q32, y *SIX3* 2p21 en el cromosoma. De estos *SHH* se piensa que es la de mayor peso, que representa hasta un 20% de todos los casos familiares y entre el 1% y el 10% de los casos aislados. Algunos recurrencias de hermanos de holoprosencefalia, no a causa de síndrome de Smith-Lemli-Opitz recesiva, se ha demostrado que es debida a mutaciones en la línea germinal en estos genes.



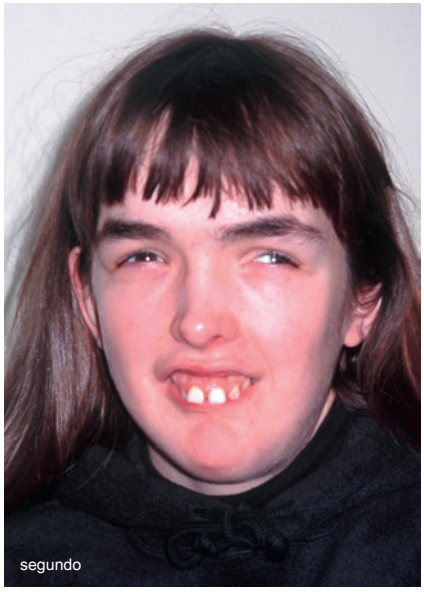


FIGURA 16.15 síndrome de Sotos. UNA, En un niño pequeño con la frente alta típica, cabeza grande, y la punta característica para la nariz. SEGUNDO, El mismo individuo a la edad de 18 años, con dificultades de aprendizaje y una curvatura de la columna (escoliosis).

Que tantos casos familiares siguen sin explicación indica que los genes más holoprosencefalia esperan identificación. heterogeneidad Causal se ilustra adicionalmente por su asociación con un mal control de la diabetes materna **mellitus (pag. 227).**

Defectos del tubo neural

defectos del tubo neural (DTN), como la espina bífida y anencefalia, ilustran muchos de los principios subyacentes de la herencia multifactorial y enfatizan la importancia de tratar de identificar los posibles factores ambientales adversos. Estas condiciones son el resultado de cierre defectuoso del tubo neural en desarrollo durante el primer mes de vida embrionaria. Un defecto se produce en el extremo superior de las vías de desarrollo resultados del tubo neural en cualquiera **de exencefalia / anencefalia o un encefalocele (Figura**

16.16). Un defecto que ocurre en el extremo inferior del tubo neural en desarrollo conduce a una lesión de la médula tal como un meningocele lumbosacra o **mielomeningocele (ver Figura 16.2), Y un defecto que implica la cabeza además de la** espina dorsal cervical y torácica conduce a cranio. Estas diferentes entidades relacionadas con el diferentes puntos de cierre embriológico del tubo neural. La mayoría de los defectos del tubo neural tienen serias consecuencias. La anencefalia y cranio no son compatibles con la supervivencia durante más de unas pocas horas después del nacimiento. lesiones lumbosacra grandes usualmente causan parálisis parcial o completa de las extremidades inferiores con vejiga deteriorada y la continencia intestinal.

Como con muchas malformaciones, defectos del tubo neural se pueden clasificar etiológicamente bajo los epígrafes de cromosómica, sindrómica, y aislado. causas cromosómicas incluyen la trisomía 13 y la trisomía
18, en ambos de los cuales NTDs muestran una incidencia de aproximadamente 5% a 10%. causas sindrómica incluyen el trastorno relativamente raro autosómico recesivo, síndrome de Meckel-Gruber, caracterizado por encefalocele en asociación con riñones poliquísticos y polidactilia. Sin embargo, la mayoría de los defectos del tubo neural representan malformaciones aisladas en lactantes por lo demás normales, y parecen mostrar la herencia multifactorial.

Los riesgos de recurrencia empíricos a los familiares de primer grado (hermanos y descendencia) varían de acuerdo con la incidencia en la población local y son tan altas como 4% a 5% en las zonas donde defectos del tubo neural son comunes. La incidencia en el Reino Unido es más alta en las personas de origen celta. Si estas personas se mueven de su país de origen a otra parte del mundo, la incidencia en sus descensos descendencia, pero sigue siendo más alta que entre la población indígena. Estas observaciones sugieren la presencia de genes de susceptibilidad en poblaciones celtas.

No hay un solo genes de susceptibilidad NTD se han identificado en los seres humanos, aunque hay alguna evidencia de que el 677C común> T **polimorfismo en el** *metilentetrahidrofolato*



FIGURA 16.16 Un bebé con un gran encefalocele occipital.

reductasa (MTHFR) gen puede ser un factor de susceptibilidad en algunas poblaciones. Reducción de la MTHFR resultados de la actividad en los niveles de folato en plasma disminuido, lo que se sabe que son causalmente asociada con defectos del tubo neural (véase la siguiente sección). Los esfuerzos de investigación se han centrado en los genes de desarrollo, tales como la *PAZ* familia (pag. 109), Que se expresan en el tubo neural embrionario y la columna vertebral. En modelos de ratón, aproximadamente 80 genes se han relacionado con exencefalia, aproximadamente 20 genes a mielomeningocele lumbosacra, y aproximadamente 5 genes a cranio. Un ejemplo es una interacción entre las mutaciones de *PAX1* y el *Factor de crecimiento derivado de plaquetas α*

gen (*PDGFRA)* que resulta en defectos del tubo neural graves en 100% de los embriones de doble mutante. Este raro ejemplo de herencia digénico (pag. 75) Sirve como un ejemplo útil de las dificultades planteadas por la búsqueda de genes de susceptibilidad en un trastorno multifactorial. Sin embargo, hasta la fecha no ha habido avances en la comprensión de los equivalentes en los procesos de defectos del tubo neural humanos.

Los factores ambientales incluyen la mala condición socioeconómica, multiparidad, y embriopatía ácido valproico (pp. 227-228 , Figura 16.19). evidencia firme también ha surgido que la suplementación periconcepcional de multivitaminas reduce el riesgo de recurrencia en un factor de 70% a 75% cuando una mujer ha tenido un niño afectado. Varios estudios han demostrado que el ácido fólico es probable que sea el constituyente eficaz en preparados multivitamínicos y la Organización Mundial de la Salud recomienda la administración de suplementos de folato periconcepcional de 400 µ g / día, que se adopta en alguna forma por la mayoría de las naciones. En algunos países, incluyendo los EE.UU., el pan está fortificado con ácido fólico. Muchos países recomiendan oficialmente que todas las mujeres que previamente han tenido un hijo con un defecto del tubo neural deben tomar de 4 a 5 mg de ácido fólico al día, tanto antes de concebir y durante el primer trimestre.

Agentes medioambientales (teratógenos)

Un agente que puede causar un defecto de nacimiento al interferir con el desarrollo embrionario o fetal normal se conoce como un teratógeno. Muchos han sido identificados teratógenos y exhaustivas pruebas están ahora llevado a cabo antes de cualquier nuevo fármaco está aprobado para su uso por las mujeres embarazadas. Los efectos potenciales de cualquier teratógeno particular por lo general dependen de la dosis y el momento de la administración durante el embarazo, junto con la susceptibilidad tanto de la madre y el feto.

Un agente que transmite un alto riesgo de teratogénesis, tales como el virus de la rubéola o talidomida, por lo general se puede identificar con relativa rapidez. Por desgracia, es mucho más difícil de detectar un teratógeno de bajo grado que causa una anormalidad en sólo una pequeña proporción de casos. Esto es debido a la relativamente alta incidencia de anormalidades congénitas fondo, y también porque muchas mujeres embarazadas toman la medicación en algún momento durante el embarazo, a menudo debido a una enfermedad mal definida "similares a la gripe. A pesar del extenso estudio, la controversia aún rodea el uso de un número de fármacos en el embarazo. El medicamento contra las náuseas Debendox fue objeto de un litigio exitoso en los Estados Unidos a pesar de la falta de evidencia firme para apoyar un efecto teratogénico definido. Un grupo de medicamentos bajo escrutinio es más recientemente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, o ISRS. Estos son comúnmente prescritos antidepresivos y en Europa alrededor de un 3% de las mujeres embarazadas toman antidepresivos, llegando a aproximadamente el 8% en los Estados Unidos. A pesar de las preocupaciones sobre una potencial teratogénico, enfermedad cardíaca congénita en particular, varios estudios grandes no han podido demostrar una diferencia significativa en la frecuencia de defectos de nacimiento.

Tabla 16.6 Los fármacos con un Teratogénico efecto probado en seres humanos

Fármaco	efectos
inhibidores de la ECA	displasia renal
Alcohol	defectos cardíacos, microcefalia, facies característica
La cloroquina	Coriorretinitis, sordera
dietilestilbestrol	malformaciones uterinas, adenocarcinoma vaginal
Litio	defectos cardíacos (anomalía de Ebstein)
fenitoína	defectos cardíacos, paladar hendido, hipoplasia digitales
Los retinoides	Oídos y ojos defectos, hidrocefalia
Estreptomicina	Sordera
tetraciclina	hipoplasia del esmalte dental
La talidomida	Focomelia, cardíaco y anomalías del oído
Ácido valproico	defectos del tubo neural, clefting, defectos de las extremidades, facies característica
La warfarina	hipoplasia nasal, epífisis punteadas

AS, Enzima convertidora de angiotensina.

Medicamentos y productos químicos

Medicamentos y productos químicos con un efecto teratogénico demostrado en los seres humanos se enumeran en Tabla 16.6 . Estos pueden dar cuenta de aproximadamente el 2% de todas las anomalías congénitas. Muchos fármacos se han propuesto como posibles teratógenos, pero si se toma sólo en raras ocasiones durante el embarazo, y el número de casos reportados aún más pequeños, es difícil de confirmar un efecto perjudicial. Esto se aplica a muchos medicamentos contra el cáncer, incluyendo metotrexato. Mientras que todavía controvertido, informes de casos sugieren puede ocurrir una embriopatía metotrexato, incluyendo deficiencia en el crecimiento, microcefalia, diversas anomalías craneofaciales, anomalías en las extremidades y las deficiencias, y, posiblemente, la tetralogía de Fallot. La controversia rodea siempre el uso de agentes desplegados en la guerra, como la dioxina (agente naranja en Vietnam) y diversos gases nerviosos en la guerra del Golfo.

La tragedia de la talidomida

La talidomida se utiliza ampliamente en Europa durante 1958 a 1962 como un sedante. En 1961 una asociación con graves anomalías de las extremidades en los bebés cuyas madres habían tomado la droga durante el primer trimestre fue reconocido y el fármaco se retiró posteriormente por el uso. Es posible que más de 10.000 bebés fueron dañadas durante este período. Revisión de los registros de estos bebés indicó que el período crítico para el daño fetal fue de entre 20 y 35 días después de la concepción (es decir, 34 a 50 días después del comienzo del último período menstrual). Por desgracia, la talidomida fue reintroducida en Brasil como un tratamiento para la lepra ya pesar de las advertencias sobre la teratogenicidad una cohorte importante de jóvenes víctimas de la talidomida " existe ahora.

La alteración más característica causada por la talidomida era focomelia (Figura 16.17). Este es el nombre dado a un miembro que es incorrecto debido a la ausencia de algunos o todos de los huesos largos, con la retención de dígitos que dan un 'flipper' o apariencia 'seallike'. Otras anormalidades externas incluyen defectos del oído, microftalmia y labio / paladar hendido. Además, aproximadamente el 40% murieron en la infancia temprana de anormalidades internas graves que afectan al corazón, los riñones o tracto gastrointestinal. Muchas víctimas de la talidomida han crecido y tenido hijos propios, y en algunos casos estas crías también tener defectos similares. Por lo tanto se lo más probable, no es sorprendente, que la talidomida fue culpado erróneamente en una proporción de casos que fueron, de hecho, de las condiciones de un solo gen siguiente

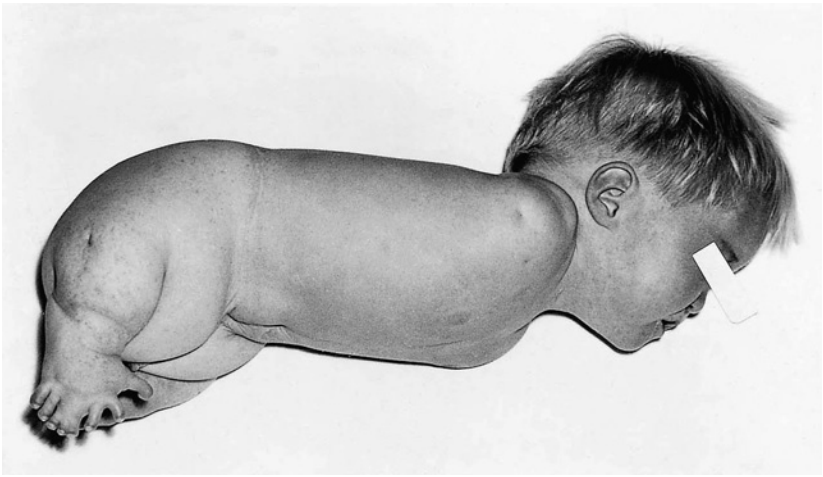


FIGURA 16.17 **Un niño con embriopatía talidomida. Hay ausencia de las extremidades superiores (Amelia). Las extremidades inferiores muestran melia phoco- y polidactilia. (** ***Cortesía*** *Profesor Emérito RW Smithells, Universidad de Leeds, Reino Unido)*

herencia autosómica dominante (por ejemplo, ***SALL4*** **mutaciones [ver Figura 9.25** ***do*** **, pag. 120] En el síndrome de Okihiro [pag. 118]).**

La tragedia de la talidomida centró la atención en la importancia de evitar todas las drogas en el embarazo en la medida de lo posible, a no ser que se ha establecido la seguridad absoluta. Los fabricantes de medicamentos llevan a cabo numerosas pruebas de investigación antes de soltar un medicamento para uso general, e invariablemente instan a la precaución sobre el uso de cualquier nuevo medicamento durante el embarazo. Los sistemas de monitoreo, en forma de registros anomalía congénita, se han establecido en la mayoría de los países occidentales por lo que es poco probable que una 'epidemia' en la escala de la tragedia de la talidomida nunca podría ocurrir de nuevo.

Síndrome de alcoholismo fetal

Los niños nacidos de madres que han consumido constantemente grandes cantidades de alcohol durante el embarazo tienden a tener una pequeña circunferencia de la cabeza, una apariencia facial distintiva con fisuras palpebrales cortas, un surco nasolabial liso y un labio superior delgado

(Figura 16.18 ***A, B*** **). La hélice del oído puede mostrar una configuración 'ferrocarril' de los** pliegues, y en las manos un pliegue 'palo de hockey' puede estar presente (ver Figura 16.18 ***do*** **). También muestran retraso en el desarrollo con hiperactividad y una reducción** en el sentido de la responsabilidad moral, lo que resulta en altercados con las autoridades civiles a medida que envejecen. Esto puede ser denominado como 'alcohol fetal trastorno del espectro', y si se carece de los aspectos físicos, se puede aplicar 'defectos del neurodesarrollo relacionados con el alcohol. Existe incertidumbre sobre el nivel 'seguro' de consumo de alcohol durante el embarazo y no hay evidencia de que leve a moderada de la ingestión puede ser perjudicial. Por lo tanto, la abstinencia total se recomienda durante el embarazo.

Las infecciones maternas

Varios agentes infecciosos pueden interferir con la embriogénesis y el desarrollo fetal (Tabla 16.7). El cerebro en desarrollo, los ojos y los oídos son particularmente susceptibles a los daños causados por la infección.



FIGURA 16.18 **UNA y SEGUNDO,** Dos niños con síndrome de alcoholismo fetal, mostrando fisuras cortas palpebrales, un surco nasolabial largo lisa, y el labio superior delgado. Aunque no relacionadas entre sí, que tienen un parecido cercano. **DO,** Un pliegue 'palo de hockey' de la palma de la mano que se extiende en el espacio interdigital entre el índice y el dedo medio.

Tabla 16.7 Agentes infecciosos teratogénicos

Infección	efectos
Viral	
citomegalovirus	Coriorretinitis, sordera, microcefalia
Herpes Simple	Microcefalia, microftalmia
Rubéola	Microcefalia, cataratas, retinitis, defectos cardíacos
varicela zoster	Microcefalia, coriorretinitis, defectos de la piel
Bacteriano	
Sífilis	Hidrocefalia, osteítis, rinitis
Parásito	
toxoplasmosis	Hidrocefalia, microcefalia, cataratas, coriorretinitis, sordera

Rubéola

El virus de la rubéola, que daña 15% a 25% de todos los bebés infectados durante el primer trimestre, causa malformaciones cardiovasculares tales como el conducto arterioso permeable y estenosis de la arteria pulmonar periférica. La infección congénita de rubéola se puede prevenir mediante el uso generalizado de los programas de inmunización basado en la administración de la vacuna contra sarampión, las paperas, la rubéola en la primera infancia o la vacuna contra la rubéola solo para mujeres adultas jóvenes.

citomegalovirus

En la actualidad no está disponible la inmunización contra el citomegalovirus y el origen natural infección no siempre produce inmunidad a largo plazo. El riesgo de anormalidad es mayor cuando la infección ocurre durante el primer trimestre. En general este virus causa daños en aproximadamente el 5% de los embarazos no infectadas.

toxoplasmosis

La infección materna con el parásito que causa la toxoplasmosis transmite un riesgo de 20% de que el feto se infecte durante el primer trimestre, llegando a 75% en el segundo y tercer trimestre. Las vacunas contra la toxoplasmosis no están disponibles.

Investigación para la posible infección congénita puede hacerse mediante el muestreo de sangre fetal en busca de anticuerpos específicos de inmunoglobulina-M. análisis de sangre fetal también puede revelar evidencia generalizada de la infección, tales como la función hepática anormal y trombocitopenia.

Existe cierta evidencia que sugiere que la infección materna con *Listeria* puede causar un aborto involuntario, y una asociación definida se ha establecido entre la infección materna con este agente y la meningitis neonatal. La infección materna con el parvovirus puede causar anemia grave en el feto, lo que resulta en la hidropesía fetal y la pérdida del embarazo.

Agentes físicos

Las mujeres que han tenido bebés con anomalías congénitas por lo general el control de su propia historia con gran detalle y preguntar acerca de la exposición a agentes tales como las ondas de radio, ultrasonidos, campos magnéticos, diversos productos químicos y medicamentos, así como un trauma menor. Invariablemente es imposible probar o refutar la relación causal, pero hay alguna evidencia de que dos agentes físicos específicos, las radiaciones ionizantes y la hipertermia prolongada, pueden tener efectos teratogénicos.

Radiación ionizante

altas dosis de radiación ionizante, muy por encima de los que se utilizan en radiografía de diagnóstico de rutina, pueden causar microcefalia y defectos oculares en el feto en desarrollo. El momento más sensible de la exposición es de 2 a 5 semanas después de la concepción. La radiación ionizante puede tener también mutagénico (pag. 21) Y efectos carcinogénicos y, a pesar de los riesgos asociados con los procedimientos de diagnóstico de dosis baja son mínimos, la radiografía se debe evitar durante el embarazo si es posible.

La hipertermia prolongada

Existe evidencia de que la prolongación de la hipertermia en el embarazo temprano puede causar microcefalia y microftalmia, así como defectos de migración neuronal. En consecuencia, se recomienda que se debe tener cuidado para evitar el uso excesivo de los baños calientes y saunas durante el primer trimestre.

Enfermedad materna

Varias enfermedades maternas están asociados con un mayor riesgo de un resultado adverso del embarazo.

diabetes Mellitus

la diabetes mellitus materna se asocia con un aumento de dos a tres veces en la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia. Malformaciones que se producen más comúnmente en estos lactantes incluyen la enfermedad cardíaca congénita, defectos del tubo neural, defectos de segmentación vertebrales y agenesia sacra, hipoplasia femoral, holoprosencefalia, y sirenomelia ('mermaidism'). La probabilidad de que una anormalidad está inversamente relacionada con el control de los niveles de glucosa en sangre de la madre durante el embarazo temprano, que deben ser controlados regularmente por la glucosa en plasma de prueba y niveles de hemoglobina glicosilada.

fenilcetonuria

Otra condición metabólica materna que transmite un riesgo para el feto es fenilcetonuria no tratados (pag. 255). Un nivel sérico elevado de fenilalanina en una mujer embarazada con fenilcetonuria casi invariablemente resultar en daños graves (por ejemplo, discapacidad intelectual). Las anormalidades estructurales pueden incluir microcefalia y defectos congénitos del corazón. Todas las mujeres con fenilcetonuria deben recomienda encarecidamente a adherirse a un estricto y monitorizados estrechamente dieta baja en fenilalanina antes y durante el embarazo.

La epilepsia materna

Hay una gran cantidad de literatura dedicada a la cuestión de la epilepsia materna, el enlace con anomalías congénitas, y los efectos teratogénicos de los fármacos antiepilépticos (FAE). Los estudios más grandes y mejor controlados sugieren que la epilepsia materna en sí no está asociado con un mayor riesgo de anomalías congénitas. Sin embargo, todos los estudios han demostrado una mayor incidencia de defectos de nacimiento en los bebés expuestos a fármacos antiepilépticos. Los riesgos están en la región del 5% al 10%, que es de dos a cuatro veces el riesgo de la población de fondo. Estas cifras se aplican principalmente a la terapia solo fármaco, pero pueden ser mayores si el feto está expuesto a más de una AED. Algunos medicamentos son más teratogénico que otros, con los más altos riesgos de aplicar al valproato de sodio. El rango de anormalidades que ocurren en el síndrome de valproato fetal '(FVS) es amplia, incluyendo defecto del tubo neural (hasta 2%), clefting oral, anomalías genitourinarias, tales como hipospadias, cardiopatía congénita, y defectos de las extremidades. Las anomalías en sí mismas no son específicos de FVS, y hacer un diagnóstico en un caso individual, por lo tanto pueden ser difíciles. rasgos faciales característicos también pueden estar presentes en FVS (Figura 16.19), Que apoya fuertemente un diagnóstico clínico.



FIGURA 16.19 Un niño con síndrome de valproato fetal. Ella tiene una raíz nasal ancha, punta de la nariz roma, y un labio superior delgado.

El aspecto más controvertido de los antiepilépticos y FVS ha sido el riesgo de dificultades de aprendizaje y problemas de conducta. Sin embargo, los estudios prospectivos bien controlados han proporcionado pruebas convincentes de que la exposición prenatal al valproato de sodio conlleva un riesgo significativo de secuelas del neurodesarrollo y de comportamiento. Pero los riesgos potenciales para el feto deben sopesarse frente a los peligros de la interrupción del tratamiento AED y correr el riesgo de convulsiones durante el embarazo. Si el paciente ha tenido crisis durante al menos 2 años, se le puede ofrecer la retirada de la medicación anticonvulsiva antes de continuar con un embarazo. Si la terapia es esencial, entonces el tratamiento de un solo fármaco es mucho más preferido y el valproato de sodio se debe evitar si es posible.

Malformaciones de causa desconocida

Hasta en el 50% de todas las anomalías congénitas se puede establecer ninguna causa clara. Esto se aplica a muchas condiciones relativamente comunes, tales como fisura orofacial, enfermedad cardíaca congénita, hernia diafragmática aislado, fístula traqueoesofágica, atresia anal, y anomalías de las extremidades. Para un defecto de reducción de extremidades aislado, como la ausencia de una mano, la interrupción del suministro vascular en un momento crítico durante el desarrollo de la yema de la extremidad puede conducir a la detención del desarrollo, tal vez con la formación de dígitos solamente vestigiales. Este mecanismo puede a veces se aplica a otras malformaciones de órganos, aunque por lo general es menos seguro.

Simetría y asimetría

Cuando se trata de evaluar si un defecto de nacimiento es genética o no genética, puede ser útil tener en cuenta los aspectos de simetría. Como muy amplia generalización, las anomalías de la línea media simétricos y con frecuencia tienen una base genética. defectos asimétricos tienen menos probabilidades de tener una base genética. En los ejemplos mostrados en las Figura 16.20 , El niño con displasia cleidocraneal (ver Figura 16.20 *UNA)* tiene defectos simétricos (clavículas ausencia o hipoplasia) y otras características que indican un trastorno del tejido generalizada que es abrumadoramente probable que tenga una base genética. El sorprendente asimetría de las deformidades de las extremidades en Figura 16.20 *segundo* es probable que tenga una base no-genética.





FIGURA 16.20 **UNA,** Un niño con displasia cleidocraneal en los que las clavículas no han podido desarrollar, por lo tanto, la notable dad movili- de sus hombros. Él también tiene una cabeza relativamente grande con los ojos muy separados (hipertelorismo). Presentó con problemas de oído conductoras sordera es una característica reconocida. displasias esqueléticas suelen manifestarse en un tejido principal y están simétricamente cal, lo que sugiere una base genética. **SEGUNDO,** Un niño con deformidades congénitas de las extremidades de las bandas amnióticas. La marcada asimetría cias gestas una causa no genética.

Asesoramiento

En los casos en que el diagnóstico exacto es incierto, una evaluación de la simetría y la implicación de la línea media puede ser útil para el asesoramiento genético. Aunque puede ser muy frustrante que ninguna explicación detallada es posible, en muchos casos tranquilidad sobre un riesgo de recurrencia baja en un futuro embarazo puede ser dado, basado en datos empíricos. Vale la pena señalar que esto no significa necesariamente que los factores genéticos son irrelevantes. Algunas malformaciones 'inexplicables' y síndromes bien podrían deberse a nuevas mutaciones dominantes (pag. 69), microdeleciones submicroscópicas (pag. 245), O disomía uniparental (pag. 77). Todos estos transmitiera riesgos de recurrencia insignificantes a los futuros hermanos, aunque con nuevas mutaciones o microdeleciones un riesgo significativo (por lo general 50%) se aplica a la descendencia de los individuos afectados. Cada vez más, como se discute en otro lugar, el acceso a los métodos de secuenciación de próxima generación, particularmente secuenciación del exoma, está proporcionando respuestas a algunos de estos casos difíciles, especialmente cuando la discapacidad de aprendizaje moderada o grave es el aspecto dominante del síndrome.

Discapacidad de aprendizaje

Aprendizaje o *intelectual,* la discapacidad es una parte muy importante de la práctica clínica y genética de las numerosas causas se tejen en muchos otros capítulos de este libro, por ejemplo, trastornos cromosómicos (capítulo 17), la genética del desarrollo (Capítulo 9), Y los errores innatos del metabolismo (capítulo 18). La base genética de discapacidad de aprendizaje (LD), especialmente en el extremo grave del espectro, está siendo cada vez más identificado a través de técnicas de secuenciación de nueva generación microarray-CGH y, pero hay muchas causas no genéticas tales como la parálisis cerebral, y teratógenos como se discutió en este capítulo. genetistas clínicos tienden a ver LD en el contexto de un síndrome o su causa genética, pero para los mismos, sus familias y cuidadores, y otros profesionales, los problemas de la vida diaria, apoyo y gestión a menudo difíciles circunstancias pacientes, se consume todo . Tener un niño con dificultades de aprendizaje puede traer carrera y la capacidad laboral de la madre o el padre de a su fin.

La terminología de LD generar mucha discusión en cuanto hay una creciente sensibilidad sobre la corrección política y una preocupación para mejorar el valor de las personas con cualquier tipo de discapacidad para ayudarles a combatir la discriminación, un proceso al que los genetistas clínicos pueden contribuir de manera significativa. Aproximadamente el 2% a 3% de la población tiene leve LD y 0,5% a moderada a 1% de la población tiene LD en el rango moderado a severo. La medición del coeficiente de inteligencia (IQ) es problemático, pero en toda la población sigue una distribución normal con la media convencionalmente fijado en 100. LD leve se define como un CI de 50-70, 35-49 moderada, grave 20-34, y profunda LD (o retraso mental) como un CI inferior a 20. Sin embargo, *específico* discapacidades, aunque para muchos pacientes con enfermedades genéticas del plazo *retraso global del desarrollo* a menudo se aplica.

X-Linked discapacidad intelectual (XLID)

Anteriormente conocido como retardo mental ligado a X, esto se refiere a LD asociado con variantes genéticas en el cromosoma X. Se reconoció en 1930 que había un exceso de 25% de los hombres con DA severa en las instituciones y más tarde en la Columbia Británica calcula que la incidencia de XLID fue de 1,83 por cada 1.000 varones nacidos vivos con una frecuencia portadora de 2,44 por cada 1000 nacimientos de niñas vivas. Por 2006, se identificaron 24 genes ligados a X, tanto sindrómica y no sindrómica, pero esa cifra ahora excede 100. individualmente estas condiciones son poco frecuentes, con la excepción del síndrome de X frágil, que está cubierto en capítulo 17 . También incluyen una proporción de genes implicados en las condiciones dominantes ligadas al cromosoma X, que muy a menudo se producen como mutaciones de novo, de los cuales el síndrome de Rett es el más conocido, pero otros están llegando a ser bien reconocidos.

Trastorno de espectro autista (ASD)

En 1943, el Dr. Leo Kanner proporciona la primera descripción sucinta de autismo cuando escribió: *"Estos niños vienen al mundo con la incapacidad innata para formar el contacto afectivo proporcionado biológicamente habitual con la gente ... una incapacidad para relacionarse de manera ordinaria a las personas y situaciones desde el comienzo de la vida ..."*, y, *"No es desde el principio una extrema soledad autista que, siempre que sea posible, no tiene en cuenta, ignora, se cierra a cualquier cosa que entra en el niño desde el exterior."* Un año más tarde el Dr. Hans Asperger observó, *"... en todos los casos en que es posible hacer un estudio detallado rasgos similares se encontraban en cierto grado en los padres y otros familiares."* Estas elegantes observaciones abarcan las características clave de ASD, es decir, el desarrollo deficiente de: (1) selectivo **social** archivos adjuntos; (2) el lenguaje expresivo o receptivo utilizado para el desarrollo social **comunicación;** y (3) el juego funcional o simbólica **comportamiento** -así, por supuesto, como el tema de la **heredabilidad.**

Hoy en día los criterios de diagnóstico para los TEA son detallados y la evaluación extensa y sofisticada (cuadro 16.3), Y ASD se clasifica a veces con otros trastornos generalizados del desarrollo " llamados. Los aspectos epidemiológicos de ASD se muestran en la cuadro 16.4 . También hay un efecto paterno relacionada con la edad: los niños nacidos de padres ≥ 45 años de edad el riesgo de desarrollar TEA es tres a cuatro veces mayor que el de los niños nacidos de

cuadro 16.3 Criterios de diagnóstico para autista Trastorno del espectro (DSM-IV)

Anormal o perjuicios en el desarrollo a menos de 3 años de edad en una o más de:

- Desarrollo del selectivo **social** archivos adjuntos
- El lenguaje expresivo o receptivo utilizado para el desarrollo social **comunicación**
- Play-funcional o simbólica **comportamiento**

Para un diagnóstico el niño debe tener seis o más de los siguientes:

Social (≥ 2):

El fracaso de la mirada de ojo a ojo

Fracaso de pares relaciones intereses, actividades, emociones no reconocimiento de las normas fracaso social para compartir el disfrute

comunicación (≥ 1):

retraso en el habla y la falta de indemnización por Insuficiencia gesto de sostener una conversación o reciprocar estereotipados / uso repetitivo del lenguaje La falta de fantasía juego imitativo

comportamiento (≥ 1):

patrones de Compulsivity interés

preocupaciones-restringidas

manierismos motores estereotipados / repetitivo (por ejemplo, aleteo de manos)

preocupaciones con elementos no funcionales (por ejemplo, olor, tacto)

cuadro 16.4 Epidemiología de Autismo

Trastorno del espectro autista

Frecuencia:

El autismo clásico (grave):	1,7 en 1000
Autismo, Asperger y trastornos generalizados del desarrollo:	3.4 a 6.3 en 1000

Relación hombre: mujer:

En general:	4: 1
Síndrome de Asperger:	8: 1
autismo severo:	1: 1 (aprox.)

Los estudios de gemelos y de hermanos (amplio ASD fenotipo):

MZ concordancia entre gemelos:	aproximadamente el 92%
DZ concordancia entre gemelos:	aproximadamente el 10%

Hermano riesgo de recurrencia del 3% al 6% (25x riesgo de fondo)

Otras características:

La epilepsia se produce en 25% a 30%, lo que sugiere un trastorno del desarrollo neurológico subyacente

Circunferencia de la cabeza está en los centiles superiores en aproximadamente el 25%

padres de 20 a 24. La evidencia de heredabilidad es incontrovertible y los estudios de gemelos han sido clave para nuestra comprensión. Para el autismo clásico, gemelos monocigóticos (MZ) gemelos demuestran una tasa de concordancia de aproximadamente 60%, mientras que la tasa para los gemelos dicigóticos (DZ) es 0%. Cuando se examina el fenotipo más amplio, esto se convierte en aproximadamente el 92% para los gemelos monocigóticos y aproximadamente el 10% de los gemelos dicigóticos. El riesgo de recurrencia entre hermanos para el fenotipo amplio TEA es hasta el 6%. En general, la heredabilidad de los TEA se estima en más de un 90%.

Los datos son convincentes, pero el de los factores causales genéticos precisos, utilizando principalmente los estudios de asociación de genoma completo, ha estado lejos de ser fructífera, a pesar de los esfuerzos combinados de los grandes consorcios internacionales. múltiples loci diferentes han sido implicados, lo que indica la heterogeneidad genética extrema. La excepción a esta imagen de otro modo confuso ha sido la clara asociación con diferentes número de copias variantes identificadas a través de análisis de microarrays-CGH, dando lugar a nuevas microdeleción y microduplication síndromes, algunos de los cuales se describen en

capítulo 17 .

Algunos síndromes de discapacidad clásicos y nuevos aprendizajes

Se trata de una vasta área de la genética clínica y para muchos LD clásico Síndromes el lector debe explorar otros capítulos de este libro. Esta sección destaca algunos que no están cubiertos en otra parte, así como un pequeño número de nuevas condiciones identificadas a través de la secuenciación de próxima generación.

Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS)

Esta condición distintiva debe su nombre a las observaciones del pediatra holandesa destacada en Amsterdam, de Cornelia de Lange, en 1933, aunque anteriormente fue reportado por Brachmann en 1916, por lo que también se conoce como síndrome de Brachmann-de Lange. Los rasgos faciales son muy reconocible cuando clásicamente presentes, que consiste en las cejas-ordenada, en forma de arco, y reuniones en el medio (sinofridia), una boca en forma de media luna, con los labios delgados, y un surco nasolabial largo característicos (Figura 16.21 *A, B*). Además, las manos son muy útiles en confirmar o refutar un clínicos dedos afilados diagnóstico de corta, especialmente el quinto, con clinodactilia, y los pulgares son generalmente pequeñas y proximalmente colocado (Figura 16.21 *do*). En aproximadamente una cuarta parte de los casos puede haber una deficiencia severa de las extremidades superiores, a menudo unilateral, de manera que monodactyly surge de un corto antebrazo. LD es profunda hasta en la mitad de todos los individuos afectados, así como problemas de comportamiento tales como la autolesión y la agresión, pero puede ser muy leve en quizás el 10%, por lo que se produce una marcada variabilidad. enfermedad congénita del corazón, hernia diafragmática, y la mala rotación intestinal pueden estar presentes, y dificultades en la alimentación son un problema de gestión común.

En 2004 mutaciones heterocigotos fueron encontrados en la primera (y principal) gen para CdLS, a saber, *NIPBL,* un homólogo de Drosophila *Pellizcar-B,* que codifica una proteína 'cohesin'. Se requiere que el complejo de proteínas asociado a la cohesión normal de cromátidas hermanas en la división celular. Desde entonces se han encontrado mutaciones en otros genes en pacientes con CdLS-como características, incluyendo *SMC3* y X-ligada *SMC1A* (véase más adelante), que puede dar cuenta de aproximadamente el 5% de los casos.

Síndrome de CHARGE

CARGA solía ser considerado una *asociación* y es un acrónimo de *do* oloboma de iris o de la retina, congénita *h* defectos eart, *una* tresia de las coanas, *r* etardation de crecimiento y desarrollo, *sol* anomalías Enital (machos), y *mi* anomalías ar (incluyendo sordera), aunque no todos los pacientes manifiestan todas las características. La fístula traqueoesofágica es una complicación ocasional, así como hendiduras y asimetría facial (Figura 16.22). LD puede variar desde severos a la transmisión de padre-hijo leve y ocasional ha sido reportado.

Desde el hallazgo de mutaciones heterocigotas en el *CHD7* gen la condición ahora es considerado como un síndrome en lugar de una asociación, y un segundo gen, *Sema3E,* ha sido implicado. *CHD7,* también conocido como *KIAA1416,* es un regulador positivo de la producción de ARN ribosomal en el nucleolo.

Síndrome de Kabuki

Descrita por primera vez en 1981 en Japón, esta condición se llama así porque las caras de los pacientes parecían al maquillaje usado por los actores del teatro tradicional japonés Kabuki. De hecho, desde hace algún tiempo se conoce como el síndrome de Kabuki maquillaje, así como el síndrome Niikawa-Kuroki después de los científicos. Aparte de las facies distintivas (Figura 16.23 *A, B*) y LD leve a moderada, los pacientes son típicamente hipermovilidad y hipotónica, puede tener la enfermedad cardíaca congénita, particularmente del tracto de salida izquierdo, sufren problemas de audición neurosensorial, mostrar anomalías digitales (Figura 16.23 *do*) incluyendo persistentes yemas de los dedos fetales, tener anomalías del tracto renal, y de vez en cuando hernia diafragmática. Algunos de los presentes en el período neonatal con la hipoglucemia debido a hiperinsulinismo.

Después de una serie de senderos falsos en busca de la causa del síndrome de Kabuki, las mutaciones en el gen *KMT2D* (previamente *MLL2),* que codifica una metiltransferasa de histona, se confirmaron como la causa en muchos pacientes en 2010. Posteriormente, en 2013, las mutaciones heterocigóticas en el gen ligado al cromosoma X *KDM6A,* que codifica una desmetilasa histona, también fueron encontrados para causar el síndrome de Kabuki en una proporción de pacientes. Ambos de estos genes son modificadores de la cromatina y la clave de su participación procedían de pacientes que tenían desequilibrios cromosómicos en la respectiva loci.

KDM6A es inusual porque escapa X-inactivación a Xp11.3 y haploinsuficiencia es probablemente la base patogénica. Hasta un 30% de los casos de síndrome de Kabuki siguen sin explicación.

Síndrome de Mowat-Wilson

Esta condición también tiene rasgos faciales distintivos (Figura 16.24) Y, finalmente, surgió como una entidad discreta en 2003 después de unos pocos



FIGURA 16.21 UNA, Un niño de 2 meses con el Síndrome de Cornelia de Lange típica (SCdL). SEGUNDO, Un adulto joven con SCdL y, DO, las manos mostrando los pulgares, los dedos pequeños de quinto y uñas cortas.

informes anteriores se habían reunido junto pacientes similares con LD grave, enfermedad de Hirschsprung, microcefalia, ausencia de habla, y agenesia del cuerpo calloso. cardiopatía congénita, anomalías del tracto de salida particularmente adecuadas, pueden producirse, así como microftalmia, hipospadias en varones y convulsiones.

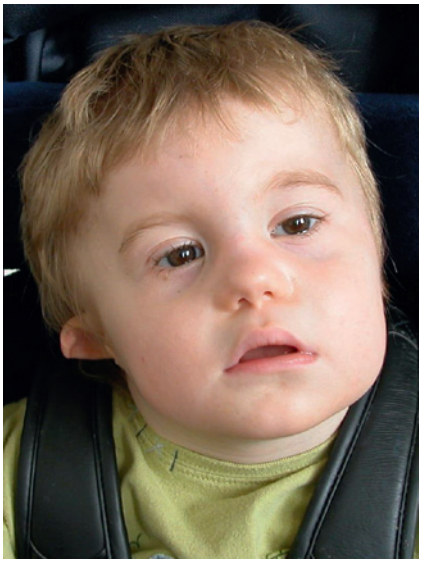


FIGURA 16.22 Un niño pequeño con síndrome CHARGE y una mutación en el *CHD7* gene.

desequilibrios cromosómicos fueron de nuevo la clave del locus genético en 2q22; de hecho, algunos casos son el resultado de microdeleciones, mientras que otros se deben a **mutaciones en heterocigosis *ZEB2* (previamente *SIP-1,* o *ZFHX1B).* El gen es un represor transcripcional de unión a** ADN que interactúa con el complejo de la desacetilación de histonas a través de **SMADs y el TGF β vía de señalización (** pag. 105 **).**

Síndrome de Pitt-Hopkins

En 1978, los doctores Pitt y Hopkins reportaron pacientes con DA grave, macrostomía y episodios de exceso de respiración. También tienen microcefalia, a veces agenesia del cuerpo calloso, y la hipoplasia cerebelosa. Ellos pueden tener convulsiones, el estreñimiento o la enfermedad de Hirschsprung franca y hipogenitalismo en los hombres.

A través de una microdeleción en 18q21 detectado en un paciente a través de microarray-CGH, las mutaciones heterocigóticas en el gen ***TCF4* fue identificado como la causa. *TCF4* codifica un factor de transcripción** helixloop-hélice básico (bHLH). Un niño con la condición se muestra en la Figura 16.25 .

El síndrome de Wiedemann-Steiner

reportado originalmente en 1985 y 2000 sin mucho seguimiento a este síndrome de estallar en la escena, por así decirlo, en el año 2012 con el hallazgo de mutaciones **heterocigotas en el *mLL1* gen, ahora reasignado *KMT2A.* Me gusta *MLL2 (KMT2D,* síndrome** de Kabuki), este gen es un metiltransferasa específica de lisina, una proteína de unión a ADN que en este caso metila la histona H3.



FIGURA 16.23 UNA, Un niño de 2 años de edad con síndrome de Kabuki, y SEGUNDO, el mismo niño de 8 años. Nota interrumpió cejas, las orejas promi- nentes, y eversión tercio lateral del párpado inferior. DO, La mano izquierda del mismo niño, mostrando algo de acortamiento y estrechamiento de los dedos, especialmente el quinto, que también tiene un pequeño clavo.

El propio síndrome se caracteriza por LD a un grado variable, dificultades de alimentación significativos, hipotonía y el estreñimiento en la primera infancia, y la hipertricosis bastante sorprendente de la espalda y antebrazos. Las cejas tienden a ser gruesas y a veces encontrarse en el medio (synophrys), las pestañas de largo, las fisuras palpebrales estrechas y ligeramente inclinadas hacia abajo, el puente nasal es amplio, y puede haber hipertelorismo (Figura 16.26). Estatura tiende a ser corto y rasgos autistas son parte del trastorno de la conducta.

Síndrome Genitopatellar

Junto con la denominada variante de Say-Barber-Biesecker-joven-Simpson del síndrome Ohdo, síndrome genitopatellar es el otro fenotipo importante debido a mutaciones heterocigotas en el *KAT6B* gen, que codifica una acetiltransferasa de histonas. Ambos condiciones, como la que se ha discutido previamente, de repente tenían un alto perfil en 2011-2012 cuando siguiente secuenciación generación ellos unido al gen.

síndrome Genitopatellar se caracteriza por LD grave, microcefalia, agenesia del cuerpo calloso y defectos de migración neuronal, pequeño rotuliana, hipogenitalismo en los hombres, las anomalías del tracto renal, dextrocardia ocasional y mala rotación intestinal, y la osteoporosis con fracturas consiguientes. Los rasgos faciales incluyen hipertelorismo (Figura 16.27 *UNA*) y los pulgares y los dedos gordos del pie son típicamente largos (ver Figura 16.27 *ANTES DE CRISTO*).

De Coffin-Siris Syndrome- *arid1b*

síndrome de Coffin-Siris es suficientemente variable que es difícil de creer que algunos pacientes se agrupan con otros bajo la misma etiqueta, y también es genéticamente heterogénea con al menos



FIGURA 16.24 síndrome de Mowat-Wilson. UNA, Un niño de un 1 año. Tenga en cuenta las crestas supraorbital prominente, ojos hundidos, y mandíbula prominente. SEGUNDO, El mismo niño de 7 años.



FIGURA 16.25 Un niño con síndrome de Pitt-Hopkins. Tenga en cuenta el macrostomía.

cinco genes implicados en aquellos con la diagnosis- *ARID1A, arid1b, SMARCA4, SMARCB1,* y *SMARCE1.* Convencionalmente, las características clínicas principales son LD, que pueden variar de leves a graves e incluyen el desarrollo muy limitado lenguaje, hipoplasia de la quinta falange distal dígitos y uñas, y facies más gruesas con características hirsutas que afectan a las cejas, las pestañas y la línea del cabello, un piso puente nasal, ptosis, y una amplia estoma oral con labios gruesos (Figura 16.28). Agenesia del cuerpo calloso puede estar presente, así como la enfermedad cardíaca congénita, hipotonía y / laxitud en la primera infancia puede ser pronunciada. Sin embargo, el concepto de síndrome de Coffin-Siris como una entidad distinta es que se trate y que puedan evolucionar.

arid1b ha resultado ser un gen relativamente común implicado en LD, que representa hasta un 1% de los casos en algunas cohortes. deleciones y mutaciones puntuales heterocigotos pueden causar el fenotipo. Para ilustrar las dificultades de delimitación, no todos los casos tienen anomalías quinto dedos de la mano, y no todos con mutaciones tener rasgos faciales típicos. El gen, que también se designa *KIAA1235,* codifica una proteína que forma



FIGURA 16.26 Un niño con síndrome de Wiedemann-Steiner. Tenga en cuenta el puente nasal amplio y hipertelorismo leve.



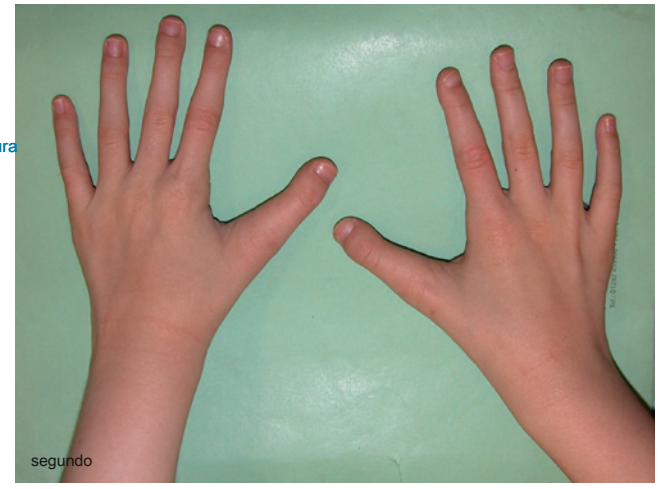




FIGURA 16.27 Una niña con síndrome de genitopatellar. **UNA,** rasgos dismórficos suaves, especialmente una amplia raíz nasal. **segundo** y **DO,** los pulgares y dedos de los pies son inusualmente largo.



FIGURA 16.28 UNA y SEGUNDO, Un niño y un niño de más edad con síndrome de Coffin-Siris debido a una mutación (en **UNA**) y supresión (en **SEGUNDO**) del *arid1b* gene. Tenga en cuenta la raíz nasal ancha, la nariz y la punta de la nariz plana, características hirsutas, y las orejas carnosas. **DO,** La parte posterior hirsuta del niño en (**SEGUNDO**). **re** y **MI,** las manos de ' **UNA** 'Y' **segundo** 'Respectivamente, mostrando cifras ligeramente en forma de espátula y los meñiques poco cortos con pequeños clavos.

una subunidad de un complejo que remodela la cromatina a través de la regulación de la expresión génica.

SETD5- Asociada Retraso Mental

Un ejemplo de uno de los trastornos (2014) LD muy recientemente denunciados es la condición debido a mutaciones en el *SETD5* gen, también designado *KIAA1757,* que se cree que codificar una metiltransferasa. Al igual que muchas de las condiciones LD recién delineados, este trastorno aún no tiene un nombre distinto de ser conocido por su gen. Moderada a severa LD se produce junto con rasgos autistas y los rasgos faciales son sutiles pero probablemente reconocible con experiencia (Figura 16.29). El gen está situado en 3p25, y no es sorprendente hay características se solapa con el correspondiente 3p25 síndrome de microdeleción.

KCNQ2- Asociada Temprana Infantil epiléptico Encefalopatía

Heterocigóticos novo mutaciones de en *KCNQ2* causar una de las muchas variedades de encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE). El grupo de trastornos se caracteriza por epilepsia de inicio muy temprano que puede ser muy difícil de poner bajo control, aunque a veces mejora lo largo de varios años. LD grave acompaña al trastorno y es más probable un aspecto primario en lugar de secundario a múltiples convulsiones. Genes tales como *SCN1A, SCN2A, ARX* y *CDKL5 (* tanto X-ligada), y *STXBP1,* y muchos otros, están asociados con subtipos específicos, a pesar de que son prácticamente imposibles de distinguir clínicamente. El termino **El síndrome de Ohtahara** se utiliza a veces. Un niño con convulsiones y retraso en el desarrollo tempranos graves se muestra en la Figura 16.30 *UNA* .



FIGURA 16.29 Un niño con una mutación de novo en *SETD5,* dando lugar a rasgos dismórficos suaves y LD significativo.



FIGURA 16.30 Dos niños con encefalopatía epiléptica infantil temprana; UNA, debido a una mutación de novo en *KCNQ2;* SEGUNDO,
debido a una mutación del marco de novo en el gen ligado al cromosoma X *SMC1A (* sin características de SCdL).

SMC1A- asociada EIEE

Para concluir este capítulo y llevar esta sección de círculo completo, volvemos al gen implicado en una forma rara de SCdL, es decir, ligada al cromosoma X *SMC1A (* pag. 230). Surgió en 2015-16 que las nuevas mutaciones de cambio pueden causar una forma de EIEE más o menos indistinguibles de los demás y, sobre todo, *no* acompañado de características de SCdL. Un niño afectado se muestra en la Figura

16.30 *segundo* .

OTRAS LECTURAS

Aase, J., 1990. dismorfología de diagnóstico. Plenum, Londres.
Un texto detallado del arte y la ciencia de la dismorfología.

Hanson, JW, 1997. teratología humana. En: Rimoin, DL, Connor, JM, Pyeritz, RE (Eds.), Principios y práctica de la genética médica, tercera ed. Churchill Livingstone, Nueva York, pp. 697-724.
Una visión completa y equilibrada de teratógenos humanos conocidos y sospechosos.

Jones, KL, 2006. patrones reconocibles de Smith de la malformación humana, sexta ed. Saunders, Philadelphia.
La guía de libro de texto estándar pediátrica a síndromes.

Smithells, RW, Newman, CGH, 1992. El reconocimiento de los defectos de la talidomida. J. Med. Gineta. 29, 716-723.
Una relación completa del espectro de anormalidades causadas por la talidomida.

Spranger, J., Benirschke, K., Hall, JG, et al., 1982. Los errores de morfo-génesis: conceptos y términos. Recomendaciones de un grupo de trabajo internacional. J. Pediatr. 100, 160-165.
Un breve artículo que proporciona una clasificación y una aclaración de los términos utilizados para describir los defectos de nacimiento.

Stevenson, RE, Hall, JG, Goodman, RM, 1993. Las malformaciones y anomalías relacionadas Humanos. Oxford University Press, Nueva York.
La guía definitiva, en dos volúmenes, a malformaciones humanas.

Stevenson, RE, Schwartz, CE, ligada al cromosoma X 2009. discapacidad intelectual: la vulnerabilidad única del genoma masculino. Dev Disabil Res Rev 15, 361-368.

ELEMENTOS

1 Las anomalías congénitas son evidentes en el nacimiento en 1 en 40 de todos los recién nacidos. Ellos representan el 20% y el 25% de todas las muertes que se producen en el período perinatal y en la infancia hasta la edad de 10 años.

2 Una única anomalía puede ser clasificada como una malformación, una deformación, una displasia, o una interrupción. Múltiples anomalías se pueden clasificar como una secuencia, un síndrome, o una asociación.

3 Las anomalías congénitas pueden ser causadas por el cromosoma desequilibrio, los defectos de un solo gen, la herencia multifactorial, o factores no genéticos. Muchas malformaciones aisladas, incluyendo aislados defectos congénitos del corazón y los defectos del tubo neural, espectáculo herencia multifactorial, mientras que la mayoría de displasias tienen una etiología de un solo gen.

4 Muchas malformaciones congénitas, incluyendo labio / paladar hendido, defectos congénitos del corazón, y los defectos del tubo neural, muestran heterogeneidad etiológica, de modo que cuando se aconseja que es importante establecer si estas malformaciones son aislados o están asociados con otras anomalías.

5 Muchos agentes medioambientales han demostrado que tienen una efecto teratogénico con implicaciones físicas y del desarrollo neurológico de toda la vida, por ejemplo alcohol; gran cuidado se debe tomar para evitar la exposición durante el embarazo.

6 Aprendizaje (o intelectual) la discapacidad es una parte muy importante de la clínica la práctica genética y a menudo parte de un síndrome; microarrayCGH y la próxima generación de secuenciación están permitiendo grandes avances que se hagan en la comprensión de las causas genéticas.

C apítulo 1 7

Trastornos de los cromosomas

El desarrollo de una técnica fiable para el análisis de cromosomas en 1956 pronto condujo al descubrimiento de que varias condiciones descritas anteriormente se deben a una anomalía en el número de cromosomas. Dentro de los 3 años, las causas del síndrome de Down (47, XX + 21/47, XY + 21), de Klinefelter síndrome (47, XXY), y el síndrome de Turner (45, X) se habían establecido. Poco después, se reconocieron otros síndromes de trisomía autosómica, y en los años siguientes se describen muchos otros múltiples síndromes de malformaciones en el que no había pérdida o ganancia de material cromosómico.

Actualmente, hay decenas de miles de anomalías cromosómicas registrados en bases de datos de laboratorio y las disciplinas de la citogenética y genética molecular han fusionado mediante el desarrollo de la tecnología de microarrays de hibridación genómica comparada (CGH) (pp. 54 , 245). Cuando muy pequeños desequilibrios genómicos son detectados por estas técnicas no estamos seguros de si es adecuado para clasificarlos como 'desórdenes cromosómicos. Individualmente, la mayoría de las condiciones son muy raros, pero juntos hacen una contribución importante a la morbilidad y la mortalidad humana. Las anomalías cromosómicas representan una gran proporción de pérdida espontánea del embarazo y discapacidad en la infancia, y también contribuyen a la malignidad largo de la vida como consecuencia de las translocaciones adquiridos y otras aberraciones.

En Capítulo 3 , Los principios básicos de la estructura de los cromosomas, la función y el comportamiento durante la división celular se describen, junto con una explicación de las anomalías cromosómicas y cómo pueden surgir y ser transmitida en las familias. En este capítulo, los aspectos médicos de anomalías cromosómicas, y algunos de sus síndromes específicos, se describen.

La incidencia de anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas están presentes en al menos 10% del total de los espermatozoides y el 25% de los ovocitos maduros. Cerca del 15% al 20% de todos los embarazos registrados terminan en aborto involuntario espontáneo, y muchos más cigotos y embriones son tan anormales que la supervivencia más allá de los primeros días o semanas después de la fecundación no es posible. Aproximadamente el 50% de todos los abortos involuntarios espontáneos tiene una anomalía cromosómica (Tabla 17.1) Y la incidencia de anomalías cromosómicas en los embriones morfológicamente normales es de aproximadamente 20%. El uso de técnicas de alta resolución, tantos como 80% de los embriones generados para la fertilización in vitro puede tener desequilibrios genómicos. por lo tanto, anomalías cromosómicas representan la pérdida espontánea de una proporción muy alta de todas las concepciones humanos.

Después de la implantación la incidencia de anomalías cromosómicas cae rápidamente. Por nacimiento ha disminuido a un nivel de 0,5% a 1%, aunque el total es más alta (5%) en los bebés nacidos muertos.
Tabla 17.2 enumera las cifras de incidencia de anomalías cromosómicas en base a encuestas recién nacidos. Es notable que entre los síndromes de aneuploidía comúnmente reconocidos, también hay una alta proporción de pérdida espontánea del embarazo (Tabla 17.3). Esto se ilustra mediante la comparación de la incidencia de enfermedades como el síndrome de Down en el momento de muestreo de vellosidades coriónicas (11 a 12 semanas), amniocentesis (16 semanas), y plazo (Figura 17.1).

Síndrome de Down (trisomía 21)

Esta condición se deriva su nombre del Dr. Langdon Down, quien describió por primera vez en los informes Lecture Clínica del Hospital de Londres en 1866. La base cromosómica del síndrome de Down no se estableció hasta 1959 por Lejeune y sus colegas en París.

Incidencia

La incidencia global del nacimiento, cuando se ajusta por el impacto cada vez más generalizada de cribado prenatal, es de aproximadamente 1: 1000 en el Reino Unido, que cuenta con un registro nacional. En los Estados Unidos, la incidencia de nacimientos ha sido estimado en aproximadamente 1: 800. En el Reino Unido, aproximadamente el 60% de los casos de síndrome de Down se detectan antes del nacimiento. Existe una fuerte asociación entre la incidencia del síndrome de Down y la edad materna avanzada (Tabla 17.4).

Características clínicas

Estos se resumen en cuadro 17.1 . El hallazgo más frecuente en el período neonatal es hipotonía significativa. Normalmente las características faciales de fisuras pendiente ascendente palpebrales, orejas pequeñas, y la lengua que sobresale (Las figuras 17.2 y 17.3) Pronta rápida sospecha del diagnóstico, aunque esto se puede retrasar en los bebés muy pequeños o prematuros. pliegues palmares individuales se encuentran en el 50% de los niños con síndrome de Down (Figura 17.4), En contraste con entre 2% y 3% de la población general, y defectos cardíacos congénitos en 40% a 45%, los cuatro lesiones más comunes son defectos del canal auriculoventricular, defectos septales ventriculares, conducto arterioso permeable, y tetralogía de Fallot.

Tabla 17.1 Las anomalías cromosómicas en Abortos espontáneos (Relacionar los valores de porcentaje de total de abortos cromosómicamente anormales)

Anormalidad	Incidencia (%)
La trisomía 13	2
La trisomía 16	15
La trisomía 18	3
La trisomía 21	5
trisomía otra	25
monosomía X	20
triploidia	15
tetraploidia	5
Otro	10

Tabla 17.2 La incidencia de anomalías cromosómicas en el recién nacido

Anormalidad	La incidencia por cada 10.000 nacimientos
autosomas	
La trisomía 13	2
La trisomía 18	3
La trisomía 21	15
Los cromosomas sexuales	
nacimientos de niñas	
45, X	1-2
47, XXX	10
nacimientos de varones	
47, XXY	10
47, XYY	10
Otros reordenamientos desequilibrados	10
reordenamientos equilibrados	30
Total	90

Tabla 17.3 Pérdida espontánea del embarazo en los síndromes de aneuploidía comúnmente reconocidos

Trastorno	La proporción que presentaba pérdida de embarazo espontáneo (%)
La trisomía 13	95
La trisomía 18	95
La trisomía 21	80
monosomía X	98

Tabla 17.4 La incidencia de síndrome de Down en relación con la edad materna

Edad materna en el parto (Años)	La incidencia del síndrome de Down
20	1 en 1500
25	1 en 1350
30	1 en 900
35	1 en 400
36	1 en 300
37	1 en 250
38	1 en 200
39	1 en 150
40	1 en 100
41	1 en 85
42	1 en 65
43	1 en 50
44	1 en 40
45	1 en 30

Adaptado de Cuckle SA, Wald NJ, Thompson SG 1987 la estimación del riesgo de tener un embarazo asociada con síndrome de Down usando su edad y el nivel de alfa-fetoproteína en suero de una mujer. Br J Obstet Gynaecol 94: 387-402.

Historia Natural

Los niños afectados muestran una amplia gama de la capacidad intelectual con coeficientes intelectuales que van de 25 a 75. El CI promedio de los adultos jóvenes es de alrededor de 40 a 45. Las habilidades sociales son relativamente welladvanced y la mayoría de los niños son felices y muy cariñoso. altura de adulto es de aproximadamente 150 cm. En ausencia de una anomalía cardíaca grave, que a pesar de la cirugía moderna y cuidados intensivos conduce a la muerte temprana en el 15% y el 20% de los casos, la esperanza de vida promedio es de 50 a 60 años. En general, aproximadamente el 90% de los individuos nacidos vivos con síndrome de Down llegar a los 20 años de edad. mayoría de los adultos afectados desarrollan la enfermedad de Alzheimer en la vida posterior, posiblemente debido a un efecto de la dosis génica gen de la proteína precursora de amiloide está en el cromosoma 21. Este gen es conocido por estar implicado en algunos casos familiares de la enfermedad de Alzheimer (pag. 142).

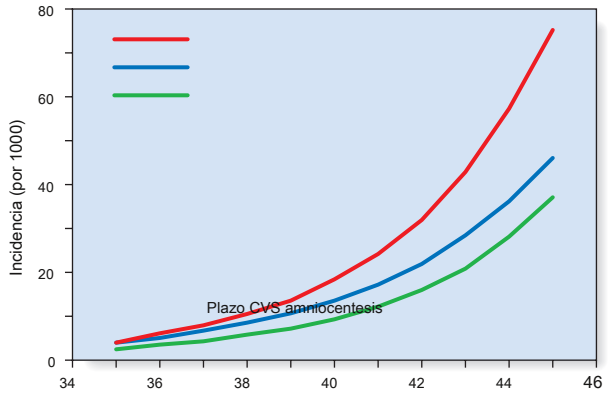


FIGURA 17.1 incidencia aproximada de la trisomía 21 en el momento de muestreo de vellosidades coriónicas (CVS) (11-12 semanas), amniocentesis (16 semanas), y la entrega. (*Los datos de Hook EB, Cruz PK, Jackson L, et al 1988 tasas específicas por edad materna de 47, 121 y otras anormalidades citogenéticas diagnosticados en el primer trimestre del embara- Nancy, en muestras de biopsia de vellosidades coriónicas. Am J Hum Genet 42: 797-807; y Cuckle SA, Wald NJ, Thompson SG 1987 estimación apareamiento riesgo de tener un embarazo asociada con síndrome de Down usando su edad y el nivel de alfa-fetoproteína en suero de una mujer. Br J Obstet Gynaecol. 94: 387-402)*

Los resultados de los cromosomas

Estos se enumeran en Tabla 17.5 . En los casos que resultan de la trisomía 21, el cromosoma adicional es de origen materno en más de 90% de los casos, y los estudios de ADN han demostrado que esto surge más comúnmente como resultado de la no disyunción en la meiosis materna I (pag. 30). translocaciones de Robertson (pag. 36) Representan aproximadamente el 4% de todos los casos, en aproximadamente un tercio de los cuales se encuentra un padre para ser un portador. Los niños con mosaicismo son a menudo menos afectados que los que tienen el síndrome completo.

Se han hecho esfuerzos para correlacionar las diversas características clínicas de la trisomía síndrome de Down con regiones específicas del cromosoma 21, mediante el estudio de los niños con trisomía parcial para diferentes regiones.

cuadro 17.1 Los hallazgos comunes en Down Síndrome

período neonatal

La hipotonía, soñoliento, el exceso de piel de la nuca

craneofacial

Braquicefalia, pliegues epicánticos, lengua que sobresale, orejas pequeñas, inclinados hacia arriba fisuras palpebrales

extremidades

pliegue palmar solo, pequeño falange media del quinto dedo, amplia brecha entre los dedos primero y segundo

Cardíaco

Auricular y defectos septales ventriculares, canal auriculoventricular común, conducto arterioso persistente

Otro

atresia anal, atresia duodenal, enfermedad de Hirschsprung, baja estatura, estrabismo

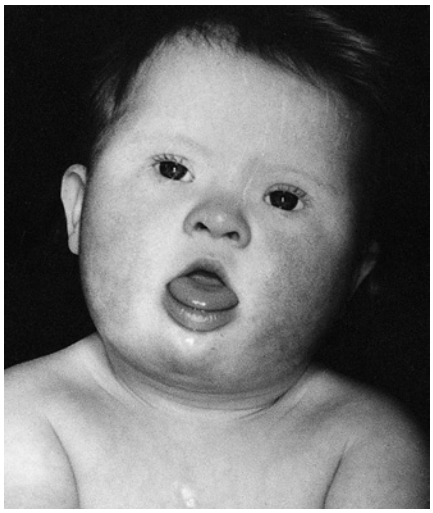


FIGURA 17.2 Un niño con síndrome de Down.



FIGURA 17.3 Vista de primer plano de los ojos y puente nasal de un niño con síndrome de Down mostrando fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, manchas y pliegues, Brushfield epicánticos bilaterales.

Hay algo de apoyo a un síndrome de Down 'región crítica' en el extremo distal del brazo largo (21q22), porque los niños con trisomía para esta región solamente, por lo general tienen rasgos faciales típicos del síndrome de Down. El cromosoma 21 es un cromosoma 'gen-pobres' con una alta relación de AT a secuencias GC (pag. 52). En la actualidad la correlación genotipo-fenotipo solamente razonablemente bien establecida en la trisomía 21 es la alta incidencia de la enfermedad de Alzheimer.



FIGURA 17.4 Las manos de un adulto con síndrome de Down. Tenga en cuenta el pliegue palmar único en la mano izquierda, más dedos quinto curvas cortas bilaterales (clinodactilia).

Tabla 17.5 Las anomalías cromosómicas en el Síndrome de Down

Anormalidad	Frecuencia (%)
trisomía	95
translocación	4
mosaicismo	1

El riesgo de recurrencia

Para la trisomía 21 sencillo, el riesgo de recurrencia se relaciona con la edad materna (variable) y el simple hecho de que ya se ha producido la trisomía (aproximadamente 1%). El riesgo de recurrencia combinado es por lo general entre 1: 200 y 1: 100. En los casos de translocación, figuras similares se aplican si ninguno de los padres es un portador. En los casos de translocación familiares, los riesgos de recurrencia varían de 1% a 3% para los hombres portadores y hasta 10% a 15% para las mujeres portadoras, con la excepción de portadores muy raros de una translocación 21q21q, para quienes el riesgo de recurrencia es 100% (pag. 37). El diagnóstico prenatal se puede ofrecer basado en el análisis de las vellosidades coriónicas o células amnióticas cultivadas. los programas de cribado prenatal se han introducido sobre la base de las denominadas pruebas de triple o cuádruple de suero materno en 16 semanas de gestación (pag. 308).

Síndrome de Patau (trisomía 13) y el Síndrome de Edwards (trisomía 18)

Estas condiciones muy severas fueron descritos por primera vez en 1960 y comparten algunas características en común (Las figuras 17.5 y 17.6). La incidencia del síndrome de Edwards es de aproximadamente 1: 6000, síndrome de Patau dos o tres veces menos frecuente, y el pronóstico es muy pobre, con la mayoría de los niños que mueren durante los primeros días o semanas de vida, aunque la mayoría de los casos ahora se detectan antes del nacimiento con retraso del crecimiento intrauterino y algunas características de ultrasonido fetal anormal, a menudo conduce a la terminación. En el caso inusual de la supervivencia a largo plazo, existen graves dificultades de aprendizaje. anormalidades cardiacas ocurren en al menos el 90% de los casos. Las características faciales en la trisomía 13 son característicos, a menudo con clefting, y los lactantes afectados con frecuencia tienen defectos cuero cabelludo, onfalocele y polidactilia post-axial. La trisomía 18 se caracteriza por un crecimiento pobre, microcefalia, micrognatia, las manos y los pies apretados 'basculante inferior'.

El análisis cromosómico por lo general revela trisomía sencillo. Ambos trastornos son más frecuentes con la edad materna avanzada, siendo de origen materno del cromosoma adicional (ver Tabla 3.4 , pag. 34). Aproximadamente el 10% de los casos están causados por mosaicismo o desequilibradas reordenamientos, particularmente translocaciones robertsonianas en el síndrome de Patau.

triploidia

Triploidia (69, XXX, 69, XXY, 69, XYY) es un hallazgo relativamente común en el material cultivado a partir de abortos espontáneos, pero se ve muy raramente en un recién nacido vivo. Tal niño casi siempre muestra severo retraso del crecimiento intrauterino con la preservación relativa de crecimiento de la cabeza a expensas de un pequeño tronco estrecho. Sindactilia que involucra el tercer y cuarto dedos de manos y / o los dedos segundo y tercero es un hallazgo común. Los casos de triploidia derivadas de una aportación doble paterna normalmente abortan a principios y mediados de embarazo y se asocian con cambios parciales hidatiformes en la placenta (pag. 121). Los casos con una contribución doble materna sobreviven durante más tiempo, pero rara vez más allá del período neonatal precoz.

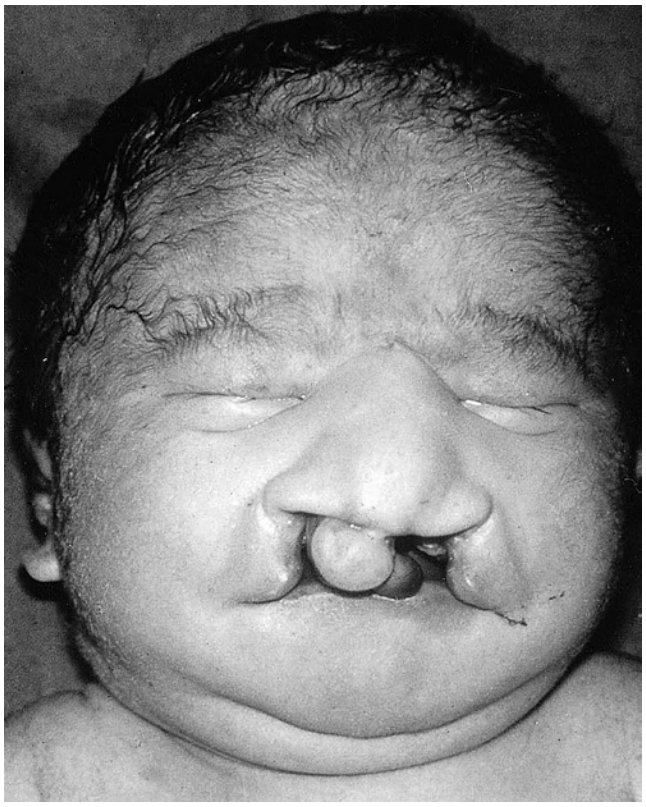


FIGURA 17.5 Vista facial de un niño con trisomía 13 que muestra severa labio leporino bilateral y paladar.



FIGURA 17.6 Un bebé con trisomía 18. Nota las manos prominentes occipucio y herméticamente cerrados.

Hipomelanosis de Ito

Se han identificado varios niños con mosaicismo para diploidia / triploidia. Estos pueden demostrar el cuadro clínico visto en su totalidad triploidia pero de una forma más leve. Una presentación alternativa se produce como la condición conocida como hipomelanosis de Ito. En este trastorno curioso, la piel muestra patrones alternantes de rayas normalmente pigmentada y despigmentada que corresponden a las líneas de desarrollo embriológico de la piel conocida como líneas Blaschko (Figura 17.7). La mayoría de los niños con Hipomelanosis de Ito tienen dificultades de aprendizaje moderadas y convulsiones que pueden ser particularmente difíciles de tratar. Cada vez hay más pruebas de que este cuadro clínico representa una respuesta no específica a embriológico célula o tejido mosaicismo.

Un patrón similar de pigmentación de la piel se ve a veces en mujeres con uno de los trastornos dominantes ligadas al cromosoma X raros (pag. 73) Con afectación de la piel, tales como incontinencia pigmentaria (ver Figura 6.18 , pag. 74). Tales mujeres pueden ser considerados como siendo mosaico, ya que algunas células expresan el gen normal, mientras que otros expresan sólo el gen mutante.

Trastornos de los cromosomas sexuales

El síndrome de Klinefelter (47, XXY)

En primer lugar se describe clínicamente en 1942, esta condición relativamente común con una incidencia de 1: 1.000 varones nacidos vivos se muestra en 1959 para ser debido a la presencia de un cromosoma X adicional.



FIGURA 17.7 Modelo de mosaico de la pigmentación de la piel en el brazo de un niño con Hipomelanosis de Ito. (*Reproducido con permiso de Jenkins D, Martin K, ID joven 1993 Hipomelanosis de Ito asociado con mosaicismo de trisomía 7 y 'pseudomosaicismo' aparente a amniocentesis. J Med Genet 1993; 30: 783-784).*

Características clínicas

En la infancia la presentación puede estar con torpeza o de aprendizaje leves dificultades, particularmente en relación con las habilidades verbales. El CI verbal total se reduce en un 10 a 20 puntos por debajo de los hermanos y los controles no afectados, y los niños pueden ser más selfobsessed en su comportamiento. Los adultos tienden a ser ligeramente más alto que el promedio de largo con extremidades inferiores. Aproximadamente el 30% muestran moderadamente graves ginecomastia (aumento de pecho) y todos son infértiles debido a la ausencia de espermatozoides en el semen

(Azoospermia), con testículos pequeños y blandos. La fertilidad se ha logrado para un pequeño número de varones afectados utilizando las técnicas de aspiración de espermatozoides testicular y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Hay una mayor incidencia de úlceras en las piernas, osteoporosis y carcinoma de mama en la vida adulta. El tratamiento con testosterona partir de la pubertad es beneficioso para el desarrollo de las características sexuales secundarias y la prevención a largo plazo de la osteoporosis.

Los resultados de los cromosomas

Por lo general, el cariotipo muestra un cromosoma X adicional. Los estudios moleculares han demostrado que existe un más o menos iguales posibilidades de que esto ha sido heredado de la madre o del padre. Los casos derivados de la madre se asocian con la edad materna avanzada. Una pequeña proporción de casos muestran mosaicismo (por ejemplo, 46, XY / 47, XXY). En raras ocasiones, un hombre con más de dos cromosomas X se pueden encontrar, por ejemplo,

48, 49 o XXXY, XXXXY. Estos individuos suelen ser bastante retraso mental grave y también comparten características físicas con los hombres Klinefelter, a menudo en un grado más marcado.

Síndrome de Turner (45, X)

Esta condición fue descrita por primera vez clínicamente en 1938. La ausencia de un cuerpo Barr, consistente con la presencia de un solo cromosoma X, se observó en 1954 y la confirmación citogenética fue próxima en 1959. Aunque es común en la concepción y en abortos espontáneos (ver Tabla 17.1), La incidencia en mujeres lactantes nacidos vivos es baja, con estimaciones que van de 1: 5000 a 1: 10.000.

Características clínicas

La presentación puede ser en cualquier momento desde el embarazo hasta la vida adulta. Cada vez más, se está detectando el síndrome de Turner durante el segundo trimestre como resultado de la ecografía de rutina, que muestra ya sea edema generalizado (hidropesía) o hinchazón localizada en el cuello (quiste nucal o almohadilla nucal espesado) (Figura 17.8). Al nacer muchos bebés con síndrome de Turner se ven completamente normal. Otros muestran el residuo de edema intrauterina con extremidades hinchadas (Figura 17.9) Y las correas del cuello. Otros hallazgos pueden incluir una línea de cabello bajo posterior, el aumento de la realización ángulos en los codos, cuarto metacarpianos cortos, pezones ampliamente espaciados, y coartación de la aorta, que está presente en 15% de los casos.

Inteligencia en el síndrome de Turner está dentro del rango normal. Sin embargo, los estudios han demostrado algunas diferencias en la cognición social y habilidades funcionales más altos ejecutivos orden de acuerdo a si el cromosoma X paterno o materno era en su origen. Aquellos con una X paterno obtuvieron mejores resultados, a partir del cual la existencia de un locus para la cognición social en el cromosoma X puede ser postulado. Si dicho locus no se expresa de la X materno, esto podría proporcionar al menos parte de la explicación para el exceso de dificultad con el lenguaje y las habilidades sociales observados en el 46, XY machos, ya que su X es siempre de origen materno.

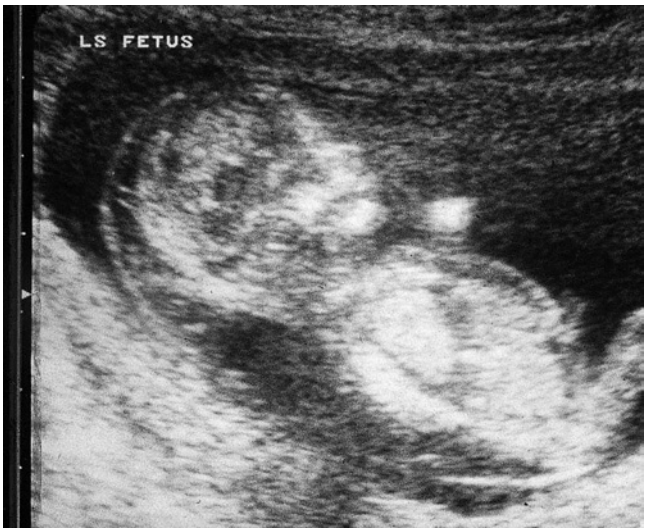


FIGURA 17.8 Ecográfica escanear a 18 semanas de gestación que muestra hidropesía fetal. Tenga en cuenta el halo de líquido que rodea al feto. (*Por cortesía del Dr. D. Rose, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).*

Los dos principales problemas médicos son la baja estatura y la insuficiencia ovárica. La baja estatura se hace evidente por infancia media, y sin tratamiento de hormona de crecimiento de la altura promedio de los adultos es de 145 cm. Esta baja estatura se debe, al menos en parte, a la haploinsuficiencia para el *SHOX* gen, que se encuentra en la región pseudoautosómica (pag. 122). La insuficiencia ovárica comienza durante la segunda mitad de la vida intrauterina y casi invariablemente conduce a la amenorrea primaria y la infertilidad. Estrógeno



FIGURA 17.9 Los pies de un bebé con síndrome de Turner que muestra edema y pequeños clavos.

Tabla 17.6 Los resultados de los cromosomas en el Síndrome de Turner

cariotipo	Frecuencia (%)
La monosomía X: 45, X	50
El mosaicismo (por ejemplo, 45, X / 46, XX)	20
Isocromosoma: 46, X, i (Xq)	15
Anillo: 46, X, R (X)	5
Supresión: 46, X, del (Xp)	5
Otro	5

La terapia de reemplazo debe iniciarse en la adolescencia para el desarrollo de las características sexuales secundarias y prevención a largo plazo de la osteoporosis. La fertilización in vitro usando óvulos de donante ofrece la posibilidad de embarazo para las mujeres con síndrome de Turner.

Los resultados de los cromosomas

Estos se resumen en Tabla 17.6 . El hallazgo más común es 45, X (a veces conocido erróneamente como 45, XO). En el 80% de los casos, surge a través de la pérdida de un cromosoma sexual (X o Y) en *paternal* mitosis. En una proporción significativa de los casos, no es mosaicismo cromosómico y aquellos con una línea normal de las células (46, XX) tienen una probabilidad de ser fértil. Algunos casos con una

46, línea celular XY son fenotípicamente masculino, y todos los casos con un poco de material del cromosoma Y en su segunda línea de células deben ser investigados por posibles gónadas masculinas disgenesia-intracelular gonadales en ocasiones puede llegar a ser maligno y requieren la extirpación quirúrgica.

Las hembras XXX

encuestas de natalidad han demostrado que aproximadamente el 0,1% de todas las mujeres tienen un cariotipo 47, XXX. Estas mujeres por lo general no presentan anomalías físicas obvias, aunque circunferencia de la cabeza es por lo general en los percentiles más bajos, pero pueden mostrar una reducción leve de entre 10 y 20 puntos en las habilidades intelectuales y el comportamiento a veces bastante oposición. Esto rara vez es lo suficientemente grave como para requerir educación especial. Los estudios han demostrado que el cromosoma X adicional es de *materno* origen en el 95% de los casos y por lo general surge de un error en la meiosis I. Los adultos son generalmente fértiles y tener hijos con cariotipos normales.

Al igual que con los hombres que tienen más de dos cromosomas X, las mujeres con más de tres cromosomas X muestran una alta incidencia de problemas de aprendizaje, la gravedad está directamente relacionada con el número de cromosomas X.

El 46, Xr (X) Fenotipo

A 46, Xr (X) cariotipo-un cromosoma anillo X-se encuentra en algunas mujeres con características típicas del síndrome de Turner. Esto es consistente con el anillo que carece de secuencias X, que normalmente no son inactivados y que son necesarios para un fenotipo normal. Curiosamente, algunos 46, Xr (X) las mujeres tienen anormalidades congénitas y mostrar deterioro intelectual. En estas mujeres se ha demostrado que *XIST* no se expresa en el anillo X, por lo que su fenotipo relativamente severa es probable que sea causada por la disomía funcional para genes presentes en su cromosoma X de anillo.

Los varones XYY

Esta condición muestra una incidencia de aproximadamente 1: 1.000 en varones recién nacidos en las encuestas, pero se encuentra en el 2% a 3% de los hombres que están en instituciones debido a dificultades de aprendizaje o antisocial comportamiento criminal. Sin embargo, es importante destacar que la mayor parte 47, hombres XYY tienen ni dificultad para aprender ni antecedentes penales, aunque pueden mostrar falta de madurez emocional y el comportamiento impulsivo. La fertilidad es normal.

La apariencia física es normal y estatura suele ser superior a la media. Inteligencia se deteriora ligeramente, con una puntuación total IQ de 10 a 20 puntos por debajo de una muestra de control. El cromosoma Y adicional debe surgir ya sea como resultado de la no disyunción en *paternal* meiosis II o como un evento post-cigóticos.

Síndrome X frágil

Esta condición, que también se podría clasificar como un único trastorno genes en lugar de una anomalía cromosómica, tiene la distinción única de ser una de las causas más comunes heredadas de dificultades de aprendizaje y la primera trastorno en el que una mutación dinámica (expansión de repetición de triplete) fue identificado (pag. 18) En 1991. Afecta aproximadamente a 1: 5.000 varones y representa el 4% y el 8% de los hombres con dificultades de aprendizaje. Como tal, cabría igualmente bien en capítulo 16 . Martin y Bell describen la condición en la década de 1940 antes de la era cromosoma, y por lo tanto también se ha conocido como síndrome de Martin-Bell. La anomalía cromosómica fue descrito por primera vez en 1969 pero el significado no se dio cuenta plenamente hasta 1977.

Características clínicas

Los niños mayores y los machos adultos suelen tener una apariencia facial reconocible con la frente alta, grandes orejas, la cara larga, y la mandíbula prominente (Figura 17.10 *A, B*). Después de la pubertad los varones más afectados tienen grandes testículos (macro-orchidism). También puede haber evidencia de debilidad del tejido conjuntivo, con juntas hiperextensibles, estrías en la piel (estrías) y prolapso de la válvula mitral. Los problemas de aprendizaje son de moderados a severos muestran rasgos autistas y muchos y / o comportamiento hiperactivo. Discurso tiende a ser detener y repetitivo. Las mujeres portadoras pueden mostrar algunos de los rasgos faciales, y aproximadamente el 50% de las mujeres con la plena mutación muestran dificultades de aprendizaje de leves a moderados.

El cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil toma su nombre de la aparición del cromosoma X, que muestra una *sitio frágil* cerca de la de los telómeros en el extremo del brazo largo en Xq27.3 (Figura 17.11). Un sitio frágil es una brecha que no mancha y por lo general implican ambas cromátidas en un punto en el que el cromosoma es susceptible de romperse. En esta condición, la detección del sitio frágil implica el uso de técnicas de cultivo especiales, tales como folato o timidina agotamiento, que pueden resultar en el sitio frágil ser detectable en hasta el 50% de las células de los varones afectados. Demostración del sitio frágil en mujeres portadoras es mucho más difícil y citogenéticas estudios por sí solos no son un medio fiable de detección de portadores, ya que, aunque un resultado positivo confirma el estado de portador, la ausencia del sitio frágil no excluye una mujer de ser portadora. El diagnóstico se lleva a cabo usando ahora técnicas moleculares.

El defecto molecular

El locus del cromosoma X frágil es conocido como *FRAXA* y la mutación consiste en un aumento en el tamaño de una región en el 5 '- región no traducida de las dificultades de aprendizaje del cromosoma X frágil (*FMR-1)* gene. Esta región contiene una larga secuencia de repeticiones de trinucleótidos CGG. En el ADN de una persona normal, hay entre 10 y 50 copias de esta repetición de triplete y éstos se heredan de una manera estable. Sin embargo, un pequeño aumento a entre 59 y 200



FIGURA 17.10 UNA, Una familia afectada por el síndrome de X frágil. Dos hermanas, ambos portadores de una pequeña *FRAXA* mutación heredada de su padre, han tenido hijos afectados con diferentes grados de dificultad de aprendizaje. **SEGUNDO,** Un muchacho joven con las características típicas faciales del síndrome de X frágil, que muestra la cara larga, orejas largas y ligeramente cabeza grande.

hace que esta secuencia de repetición inestable, una condición en la que se conoce como una **premutación.** Los alelos de 51 a 58 se denominan **intermedio.**

Un hombre que lleva una premutación se conoce como un 'varón normal de transmisión', aunque ha reconocido que estos portadores de la premutación tienen un mayor riesgo de una enfermedad neurológica de aparición tardía llamado 'síndrome de X temblor / ataxia frágil' (FXTAS). Todas sus hijas heredarán la premutación y tienen una inteligencia normal, pero también corren el riesgo pequeño de FXTAS en años posteriores. Cuando tienen hijos, hay un riesgo significativo de que la premutación se someterá a un nuevo aumento de tamaño durante la meiosis, y si ésta es superior a 200 tripletes CGG, se convierte en una mutación completa.

La mutación completa es inestable, no sólo durante la meiosis femenina, sino también en las divisiones mitóticas somáticas. En consecuencia, en una electroforesis en gel de varón afectado muestra una 'frotis' de ADN que consiste en una gama de diferentes tamaños de los alelos en lugar de una sola banda (Figura 17.12). Tenga en cuenta que un alelo normal y premutación pueden ser identificados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que la transferencia de Southern es necesario detectar mutaciones completas como la expansión a largo CGG es a menudo refractario a la amplificación PCR. A nivel molecular, una mutación completa suprime la transcripción de la *FMR-1* gen por hipermetilación, y esto a su vez se piensa que es responsable de las manifestaciones clínicas observadas en los hombres, y en algunos hembras con una gran expansión (Tabla 17.7). los

FMR-1 gen contiene 17 exones que codifican una proteína citoplasmática que juega un papel crucial en el desarrollo y la función de las neuronas cerebrales. La proteína FMR-1 se puede detectar en la sangre usando anticuerpos monoclonales específicos.

Otro sitio frágil adyacente a *FRAXA* ha sido identificado en Xq28. Esto se conoce como *FRAXE.* Las mutaciones en expansión *FRAXE* también implican repeticiones de tripletes CGG y se producen mucha menos frecuencia que *FRAXA* mutaciones. Algunos machos con estas mutaciones tienen dificultades de aprendizaje leves, mientras que otros están tan gravemente afectadas que los hombres con *FRAXA. FRAXE* puede aparecer como un citogenético sitio frágil, pero la prueba de PCR es independiente. Un tercer sitio frágil, *FRAXF,* ha sido identificado cerca *FRAXA* y *FRAXE.* Esto no parece causar ninguna anormalidad clínica.

El asesoramiento genético y el Síndrome X Frágil

Esto causa común de problemas de aprendizaje presenta un problema importante de asesoramiento. La herencia puede ser considerada como modificada o atípico ligado al X. Todas las hijas de un varón de transmisión normal, llevará la premutación. Su descendencia masculina están en riesgo de heredar o bien la pre-mutación o una mutación completa. Este riesgo depende del tamaño de la premutación en la madre, con mutaciones mayores de 100 repeticiones CGG generalmente aumentan de tamaño para convertirse mutaciones completas.

Para una mujer que lleva una mutación completa hay un riesgo del 50% de que cada uno de sus hijos se verán afectados con el síndrome completo y que cada una de sus hijas heredarán la mutación completa.

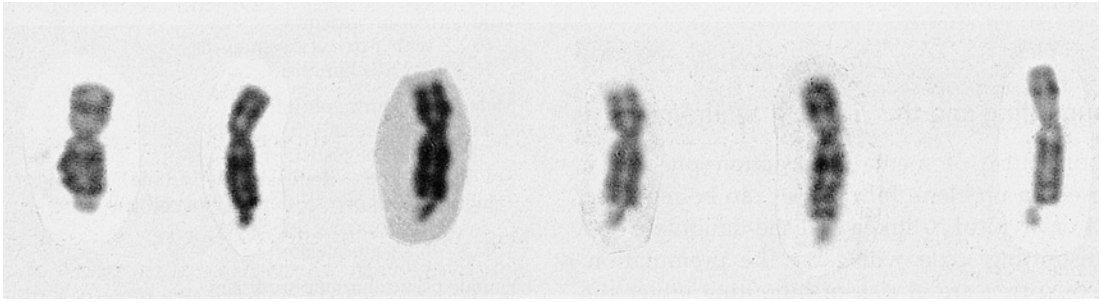


FIGURA 17.11 El cromosoma X de varios hombres con el síndrome de X frágil. (*Cortesía Ashley Wilkinson, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).*

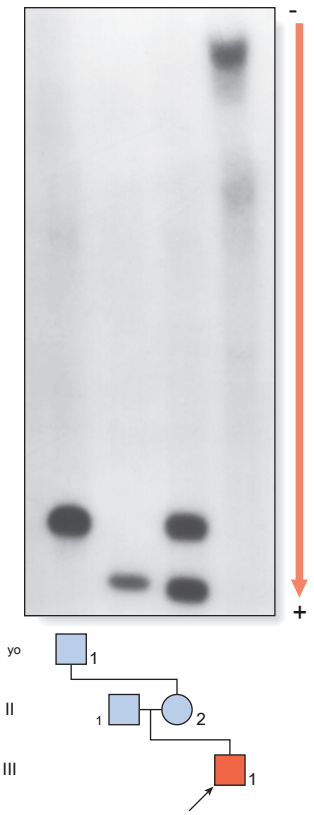


FIGURA 17.12 transferencia de Southern de ADN a partir de una expansión de la repetición del triplete CGG mostrando familia que se pasa de un varón de transmisión normal a través de su hija portadora obligada a su hijo con dificultades de aprendizaje X frágil. (*Por cortesía del Dr. G. Taylor, Hospital de St. James, Leeds, Reino Unido).*

Debido a que aproximadamente el 50% de las mujeres con la mutación completa tienen dificultades de aprendizaje leves, el riesgo de que una mujer portadora de una mutación completa tendrá una hija con problemas de aprendizaje es igual $_{12} \times _{12}$ (es decir, $_{14}$). El diagnóstico prenatal puede ser ofrecido en base a análisis de ADN a partir de vellosidades coriónicas, pero en el caso de un feto femenino con una mutación completa una predicción exacta de la discapacidad intelectual no puede hacerse.

El síndrome X frágil es una enfermedad para la que se podría ofrecer cribado de la población, ya sea entre los grupos de alto riesgo, como los hombres con dificultades de aprendizaje o de forma generalizada población general. Dichos programas tienen que superar grandes preocupaciones éticas, financieras y logísticas para que puedan lograr la aceptación generalizada (pag. 146).



FIGURA 17.13 Un niño con síndrome de deleción 4p; síndrome de Wolf-Hirschhorn.

El cromosoma 'clásico' de eliminación Síndromes

Deleción 4p y 5p Síndromes

deleciones visibles al microscopio de las porciones terminales de los cromosomas 4 y 5 la causa de los Wolf-Hirschhorn (4p-) (Figura 17.13) Y cri-du-Chat (5p-) (Figura 17.14) síndromes, respectivamente. En ambas condiciones graves dificultades de aprendizaje son habituales, a menudo con retraso en el desarrollo. Sin embargo, hay una variabilidad considerable, en particular en el síndrome de Wolf-Hirschhorn, y ninguna correlación clara del fenotipo con la pérdida precisa de material cromosómico. síndrome de cri-du-chat de deriva su nombre de la característica grito de gato de los recién nacidos afectados, una consecuencia del subdesarrollo de la laringe. Ambas condiciones son raros, con incidencia estimada de aproximadamente 1: 50.000 nacimientos. No todos los casos tienen deleciones cromosómicas citogenéticamente visibles y microarray CGH (pp. 54 , 245) Identificará las supresiones más pequeñas.

Wilms Tumor / WAGR

Algunos niños con la neoplasia renal embrionario rara conocida como *W* tumor ILMS (o hipernefroma) también tienen *una* niridia, *sol* anomalías genitourinarias, y *r* etardation de crecimiento y desarrollo. Esta combinación se conoce como el síndrome de WAGR. El análisis cromosómico en estos niños a menudo revela una deleción intersticial de 11p13 (Figura 17.15). la eliminación

Tabla 17.7 Frágil Síndrome X: Correlaciones genotipo-fenotipo

Número de repeticiones de tripletes (rango normal 10-50)	sitio frágil	inteligencia detectable
Los machos		
51-58 (alelos intermedios) 59-200 (premutación)	No	Normal (masculina transmisión normal)
200-2000 (mutación completa)	Sí (hasta en el 50% de las células)	graves dificultades de aprendizaje moderada a
Las hembras		
51-58 (alelos intermedios) 59-200 (premutación)	No	Normal
200-2000 (mutación completa)	Sí (normalmente <10% de las células)	50% 50% normales, dificultades de aprendizaje leves

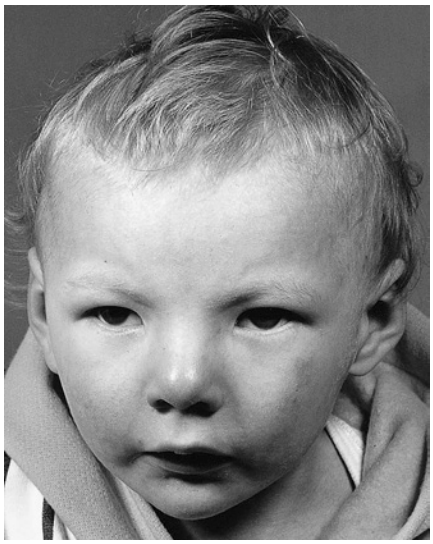


FIGURA 17.14 Vista facial de un niño de 2 años de edad con síndrome de cri-du-charla.

genes incluyen *PAX6,* el cual es responsable de la aniridia (Figura 17.16). La confirmación se hizo por FISH o el análisis de CGH-array (o análisis de mutación génica directa en casos de aniridia puro). La pérdida de la *WT1* gen causa el desarrollo de tumor de Wilms (véase también pag. 183). Sabiendo esto, ahora se puede predecir si un niño recién diagnosticado con deleción 11p13 está en alto riesgo de desarrollar un tumor de Wilms, utilizando un análisis por separado en el *WT1* lugar. Es importante señalar, sin embargo, que la genética de tumor de Wilms es compleja, con otros loci veces involucrado.

Angelman y Prader-Willi Síndromes

Estas dos condiciones tienen lugar especial en genética médica como paradigmas de la impronta genómica. Los niños con síndrome de Angelman (ver Figura 6.24 , pag. 78) Tienen risa inapropiada, convulsiones, falta de coordinación (ataxia), y graves dificultades de aprendizaje. Los niños con síndrome de Prader-Willi (ver Figura 6.22 , pag. 78) Son muy hipotónica con mala alimentación en la infancia, y más tarde desarrollan hiperfagia y la obesidad, con dificultades de aprendizaje leve tomoderate. Una gran proporción de niños con estos trastornos tienen una microdeleción implica 15q11-13, siempre el *paternalmente* derivado del cromosoma 15 en el síndrome de Prader-Willi. En contraste, una deleción se produce en la misma región en la *maternalmente* cromosoma heredado 15 causa el síndrome de Angelman. casos no de deleción también existen y son a menudo debido a la disomía uniparental (pag. 77), Tanto con el número 15 cromosomas siendo *paternal* en su origen, en el síndrome de Angelman, y *materno* en origen en el síndrome de Prader-Willi. Estos efectos padres de origen se explican por la impronta (ver Figura 6.23 , pag. 77).

Contiguos Síndromes Genéticos

A través de alta resolución prometaphase bandas (pag. 26) Y FISH (pag. 27), Varios síndromes previamente inexplicables mostraron ser debido a submicroscópicas o *micro-* supresiones, y ahora se detectan utilizando microarrays-CGH. Algunos microdeleciones implican la pérdida de sólo unos pocos genes en loci estrechamente adyacentes, resultando en **síndromes de genes contiguos.** Por ejemplo, varios niños con distrofia muscular de Duchenne (DMD) han descrito que también tienen otros trastornos ligados a X, tales como la retinitis pigmentosa y la deficiencia de glicerol quinasa. El loci para estos trastornos son muy cerca del locus DMD en Xp21. Muchos, incluso la mayoría, microdeleciones cromosómicas dan lugar a síndromes de genes contiguos, porque, en general, cuanto mayor sea la eliminación lo más probable es que los individuos afectados tendrán múltiples problemas médicos y de desarrollo. Ejemplos de síndromes de microdeleción conocidos se dan en Tabla 17.8 , Todos ellos relativamente raro.

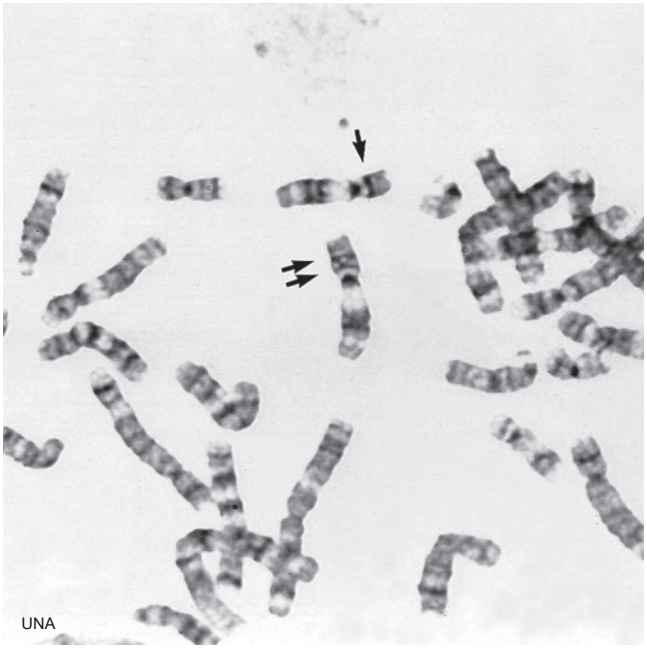




FIGURA 17.15 **UNA,** Propagación de metafase mostrando el número 11 cromosomas (*flechas dobles).* El cromosoma indicado por la *flecha simple* tiene una deleción intersticial en el brazo corto. Ver Las figuras 17,11 y 17.12 . (*Cortesía Meg Heath, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).* **SEGUNDO,** FISH que muestra el fracaso de una *PAX6* sonda específica de locus (*rojo)* para hibridar con el número 11 el cromosoma borrado se muestra en (**UNA)** de un niño con síndrome de WAGR. los *verde* sonda actúa como un marcador para el centrómero de cada cromosoma número 11. (*Por cortesía del Dr. John Crolla, Salisbury y el Dr. Verónica van Heyningen, Edimburgo, Reino Unido).*



FIGURA 17.16 Un bebé con deleción 11p13 se presenta con aniridia en el examen neonatal de rutina.

supresión Xp22.3

Como con el ejemplo raro ya se ha descrito en relación con Xp21, una microdeleción en Xp22.3 es un síndrome de genes contiguos clásico. El locus incorpora condrodisplasia punctata recesiva ligada a X (aril sulfatasa-E, *CULO* gen), el retraso mental (*VCX-A* gen), ictiosis (sulfatasa de esteroides, *STS,* gen) y el síndrome de Kallmann (*KAL1* gene). La baja estatura también se produce por lo general debido a la pérdida del gen de baja estatura homeoboxcontaining (*SHOX),* que por su propia cuenta cuando mutado da lugar a Leri-Weill discondrosteosis (pag. 122). Dependiendo del tamaño y extensión de la eliminación, por lo tanto, los individuos pueden presentar de forma variable con estatura corta, una cara plana y pequeña nariz con una punta nasal plano, dígitos cortas, piel seca y el pelo, el hipogonadismo hipogonadotrópico, anosmia, y discapacidad de aprendizaje.

retinoblastoma

Se observó inicialmente que aproximadamente el 5% de los niños que presentan retinoblastoma tenía otras anormalidades, incluyendo dificultades de aprendizaje. En algunos de éstos, se identificó una deleción intersticial constitucional de una región del cromosoma 13q. La región más pequeña de superposición era 13q14, que se mostró posteriormente que la posición del locus para la forma autosómica dominante de retinoblastoma debido a mutaciones en el *RB1* gen (pag. 182).

Tabla 17.8 Bien conocido síndromes de microdeleción

Síndrome	Cromosoma
La deleción 1p36	1p36
Williams	7q11.23
Langer-Giedion	8q24.11
Kleefstra	9q34.3
WAGR	11p13
Angelman	15q11.2
Prader-Willi	15q11.2
Rubinstein-Taybi	16p13.3
Miller-Dieker	17p13.3
Smith Magenis	17p11.2
Koolen-De Vries	17q21.31
DiGeorge / sedla do ková / Velocardiofacial	22q11.2

WAGR, tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso del crecimiento y el desarrollo.

Microarray CGH

La década de 1990 fue testigo del desarrollo de análisis basados en peces de todos los telómeros cromosómicos usando sondas subteloméricas. Esto llevó al diagnóstico de algunos casos de dificultad de aprendizaje / pacientes dismórficos, no detectados por la sonda de amplificación múltiplex ligationdependent (pag. 60). Desde alrededor de 2005, este ha sido reemplazado rápidamente por extensas pruebas de microarrays-CGH (pag. 54) Y un número significativo de los síndromes de microdeleción nuevo (y en un grado menor microduplicación) han surgido. En alta resolución, esta nueva tecnología está dando resultados significativos en aproximadamente el 20% de los casos de pacientes bien seleccionados dismórficos previamente desconocidos, con retraso del desarrollo / discapacidad de aprendizaje. Esto se compara con una tasa de pick-up positiva de 4% a 5% de cariotipo estándar en pacientes considerados probabilidad de tener un trastorno cromosoma. Ejemplos de estos nuevos y emergentes síndromes se muestran en la sección siguiente.

Síndromes de microdeleción: 'vieja' y 'nueva'

DiGeorge / sedla *do* ková Síndrome / Velocardiofacial

síndrome de DiGeorge afecta a aproximadamente 1: 4000 nacimientos, suele ser esporádicos, y se caracteriza por malformaciones cardíacas (particularmente las que implican el tracto de salida cardíaco), hipoplasia del timo y paratiroides, paladar hendido y facies típicas. El defecto molecular es una microdeleción 3-Mb en el cromosoma 22 (22q11.2). Dr. Eva sedla do ková de Praga reportado una gran serie de los niños con un congénitamente corta paladar en 1955, 10 años antes de DiGeorge, y estos pacientes claramente tenía la misma condición. Un fenotipo similar fue descrito por Shprintzen y se refiere como síndrome velocardiofacial. Debido a la confusión de epónimos y otros términos dado a esta condición a través de los años, 'deleción 22q11 síndrome' tiene ahora la aceptación más extendida (a nivel molecular del segmento de ADN eliminado todavía se llama la región crítica de DiGeorge). Figura 17.17 muestra los individuos con deleción 22q11.2 a diferentes edades. Debido a que es el más común de los síndromes de microdeleción, se ha investigado intensamente. Es variable y muchos individuos afectados son capaces de reproducirse, por lo que la condición sigue herencia autosómica dominante en algunas familias. El 3 Mb supresión se debe a que esta región está flanqueada por dos secuencias idénticas de ADN, conocidas como repeticiones lowcopy (LCR), del tipo que se producen con frecuencia en todo el genoma. En meiosis los cromosomas se pueden 'confundidos' cuando se alinean, de manera que la secuencia de ADN corriente abajo se alinea con el de aguas arriba. Si se produce la recombinación entre estas dos regiones flanqueantes, una deleción de 3 Mb resultados en una cromosoma 22. Es posible que las características fenotípicas pueden deberse en gran medida a la haploinsuficiencia para el *TBX1* gen que se encuentra dentro de la región.

Las personas diagnosticadas debe ser investigado por malformaciones cardíacas, el calcio y el estado paratiroidea, la función inmune, y anomalías renales. Alrededor de la mitad tienen baja estatura y una pequeña proporción de ellos tienen deficiencia parcial de la hormona del crecimiento. Aproximadamente el 25% tienen episodios similares a la esquizofrenia en la vida adulta.

La duplicación 22q11.2

El emparejamiento desalineada en la meiosis de los LCR que flanquean la región 3 Mb en 22q11.2 que causa el síndrome de DiGeorge, predice que los gametos *duplicada* para este segmento de ADN haría

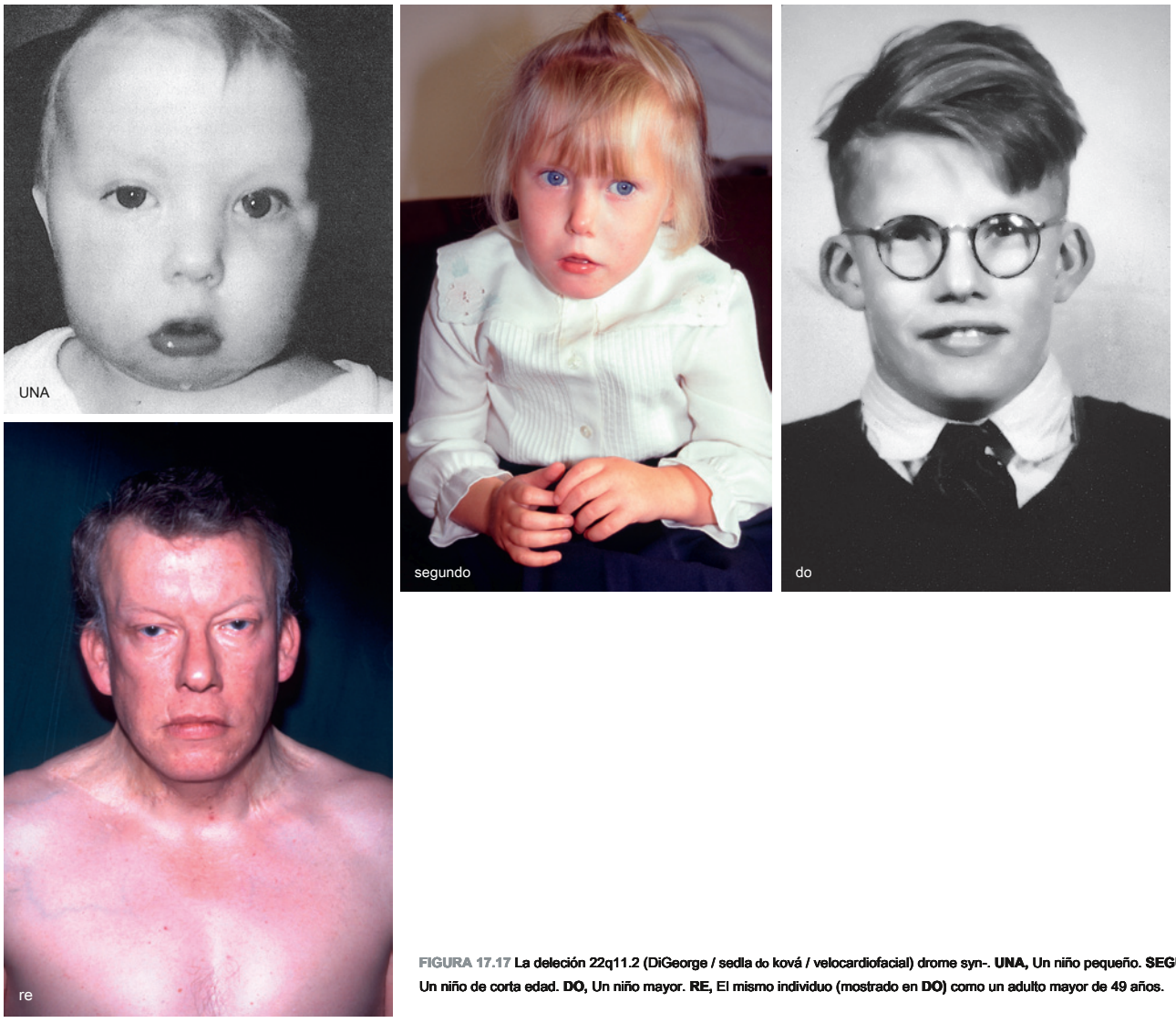


FIGURA 17.17 **La deleción 22q11.2 (DiGeorge / sedla do ková / velocardiofacial) drome syn-. UNA, Un niño pequeño. SEGUNDO, Un niño de corta edad. DO, Un niño mayor. RE, El mismo individuo (mostrado en DO) como un adulto mayor de 49 años.**

estar presentes en igual número. Sin embargo, el síndrome de duplicación 22q11.2 se encontró con algo menos frecuencia en la práctica clínica que su homólogo de eliminación, lo que sugiere que podría ser subclínica en sus efectos.

Los pacientes que se ven demuestran una considerable variabilidad con un poco de apoyo que pasa a la similitud *supresión* fenotipo 22q11.2. Los problemas van desde aisladas dificultades de aprendizaje leves a múltiples anomalías con características no específicas dismórficos, enfermedad cardíaca congénita de vez en cuando, paladar hendido, pérdida de la audición, y deficiencia en el crecimiento postnatal. Figura 17.18 muestra un paciente afectado.

Síndrome de Williams

síndrome de Williams se produce debido a una microdeleción en el cromosoma 7q11 y el diagnóstico puede confirmarse mediante microarrayCGH o FISH. El fenotipo clínico se informó por primera vez por Williams en 1961 y posteriormente expandido en Beuren (por lo tanto, a veces, el síndrome de Williams-Beuren). La hipocalcemia es una característica variable en la infancia y a veces persiste, mientras que la estenosis aórtica supravalvular (EASV) y estenosis de la arteria pulmonar periférica son anormalidades congénitas de los grandes vasos.



FIGURA 17.18 Un paciente con 22q11.2 duplicación. Las características son variables y no tan reconocible como en la deleción 22q11.2, y se diagnostica con menos frecuencia.

Haploinsuficiencia en 7q11 conduce a la pérdida de una copia del gen que codifica la elastina, un componente de tejido conectivo. Este es probablemente el factor clave que causa IVAH y los problemas vasculares que son más comunes en la vida posterior. Los pacientes con mutaciones en la elastina tienen una variedad de defectos congénitos del corazón, a veces complejas y severas. Williams individuos con **síndrome tienen una apariencia característica (Figura 17.19) Con estatura leve** resumen, un labio inferior, y los hombros inclinados. Igualmente característica es su comportamiento. Por lo general son muy salientes en la infancia que tiene un 'cóctel manner', pero se convierten en retirada y sensibles que los adultos. Todo tienen alguna deficiencia intelectual en la medida en que no pueden llevar una vida independiente, y la mayoría no se reproducen, aunque la transmisión padre-hijo ha sido reportado.

Síndrome de Smith-Magenis

Este síndrome de microdeleción es debido a la pérdida de material cromosómico en 17p.11.2, a menudo citogenéticamente visible. Al igual que con el síndrome de DiGeorge, el mecanismo de eliminación en muchos casos implica la recombinación homóloga entre LCRs flanqueantes.

Las características físicas no son muy distintivo (Figura 17.20), Pero la enfermedad cardíaca congénita se produce en un tercio, la escoliosis se desarrolla en la infancia tardía en más de la mitad, y la discapacidad auditiva en alrededor de dos tercios. El síndrome es más probable que sea reconocido por las características de comportamiento: como los niños, los pacientes presentan una auto-daño (golpearse la cabeza, sacando las uñas, y la inserción de objetos en los orificios), un patrón de sueño persistente molestados, y característico 'auto-abrazos' . Discapacidad de aprendizaje es la norma y por lo general moderada-grave. El patrón del sueño a menudo puede ser gestionado por el uso juicioso de la melatonina. El mismo fenotipo puede ser debido a una **mutación en el *RAI1***

gen, que se encuentra dentro del segmento eliminado.

La deleción 1p36 Síndrome

Este síndrome de microdeleción surgió a través de mejores técnicas de citogenética y el uso de FISH en la década de 1990. De acuerdo con el enfoque moderno de nomenclatura, síndrome de deleción 1p36 no tiene epónimo. Las características son hipotonía, microcefalia, retraso del crecimiento, graves dificultades de aprendizaje, epilepsia (incluyendo espasmos infantiles), característicamente recta



FIGURA 17.19 Una persona con síndrome de Williams como un bebé **(UNA),** un niño pequeño (**SEGUNDO),** un niño mayor (**DO),** y de unos cuarenta años **(RE).** Los ojos de otro paciente que muestran los iris (estrelladas **MI).**

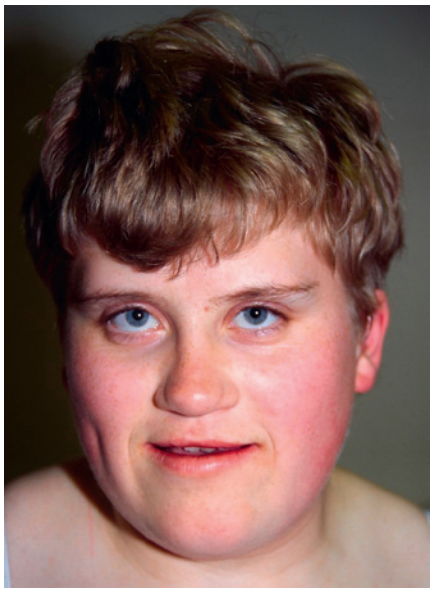


FIGURA 17.20 Una persona joven con síndrome de Smith Magenis; los rasgos faciales no son muy distintivo, pero el surco nasolabial es generalmente corto. Como los bebés, a menudo se solicitan estudios cromosómicos, ya se planteó la posibilidad de síndrome de Down.



FIGURA 17.22 Un niño con deleción 9q34 síndrome. Ella tiene las cejas arqueadas, fisuras palpebrales estrechas upslanting, cefalia brachy-, prognatismo, y graves dificultades de aprendizaje. Ella fue investigada inicialmente para un posible síndrome de Angelman.

cejas con ojos ligeramente hundidos e hipoplasia del tercio medio facial (Figura 17.21). Algunos casos desarrollan cardiomiopatía dilatada.

La deleción 9q34 Síndrome

Otro de los relativamente nuevos síndromes de microdeleción, esto fue reportado por primera vez como una condición con dificultades de aprendizaje significativos, hipotonía, obesidad, braquicefalia, cejas arqueadas, sinofridia, ventanas de la nariz antevertidas, prognatismo, trastornos del sueño y problemas de conducta. Muchos pacientes tienen retraso en el habla severa y no todos la obesidad manifiesta. El caso ilustrado aquí (Figura 17.22) Tiene un parecido al síndrome de Angelman. Como con algunos de los otros síndromes de microdeleción, algunos pacientes con las características fenotípicas pero no microdeleción se ha demostrado que tienen mutaciones en la histona eucromatina metil transferasa 1 (*EHMT1)* gene,



FIGURA 17.21 Un niño con deleción 1p36 síndrome; cejas muy rectas, epilepsia y dificultades de aprendizaje.

que se encuentra dentro de la región. Por consiguiente, el síndrome puede ser debido principalmente a la haploinsuficiencia para este gen.

Supresión 17q21.31 Síndrome

Esta relativamente nueva condición, a veces conocido como síndrome de Koolen, tiene una prevalencia de aproximadamente 1: 16.000 y probablemente está infradiagnosticada significativamente. Las principales características son graves retraso en el desarrollo, hipotonía y dismorfismos faciales característicos incluyendo una cara larga con una frente alta y tubular o la nariz en forma de pera, una punta nasal bulbosa, orejas grandes, y evertidos labio inferior (Figura 17.23). Los individuos tienden a ser amable. Otras características clínicamente importantes incluyen la epilepsia, defectos del corazón, anomalías renales, y los dedos largos y delgados.

1q21.1 síndrome de eliminación

Esta condición fue identificada por primera vez en tres individuos de una cohorte de 505 con una cardiopatía congénita. El fenotipo es amplia e incluye el retraso leve moderada mental, cabeza de tamaño pequeño, retraso del crecimiento, defectos del corazón, cataratas, deformidades de la mano y los problemas esqueléticos, problemas de aprendizaje, convulsiones y autismo. Sin embargo, algunos individuos con la deleción son sólo ligeramente afectados, ya veces aparentemente igual. Una madre y su hijo, ambos con la eliminación, se muestran en la

Figura 17.24 . penetrancia variable y la falta de características muy distintivas hacen el asesoramiento genético para este desequilibrio genómico altamente problemático.

Este lugar es ahora conocida por su papel en la determinación de la trombocitopenia ausente radio (ALQUITRÁN) síndrome (Figura 17.25). Además de la trombocitopenia la condición se define por la ausencia del radio, pero la preservación del pulgar. En estudios de cohortes, se encontró una microdeleción 200kb común de 1q21.1 (adyacente a, pero es distinta de, la 1q21.1 microdeleción ya se ha descrito) en todos los individuos afectados y un tercio de los miembros de la familia no afectados, lo que sugiere que la supresión por sí sola no es suficiente para causar el fenotipo. Cuando se encontró que un pequeño número de pacientes TAR no tenía una microdeleción 1q21.1 pero truncar una mutación de la



FIGURA 17.23 Esta persona muestra las características faciales de las distintas prestaciones síndrome de deleción 17q21.31. La cara es largo y la nariz algo tubular o en forma de pera, y la bulbosa punta nasal. Hay retraso en el desarrollo. (*Por cortesía del Dr. David Koolen, Nijmegen, Países Bajos).*

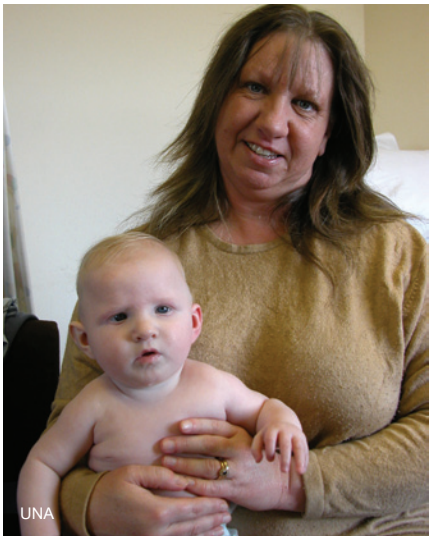




FIGURA 17.24 **UNA,** Esta madre y el niño tienen síndrome de deleción 1q21.1. Ellos tienen un gran parecido entre sí y no hay evidencia de retraso en el desarrollo leve y cabeza de tamaño pequeño. **SEGUNDO,** El mismo niño cerca de 1 año después de la primera imagen.



FIGURA 17.25 Un niño con síndrome de radio trombocitopenia ausente (TAR). En este malformaciones de miembros se conserva el pulgar
(Reproducido con permiso de Goldfarb CA, Wustrack R, Pratt JA, et al 2007 la función del pulgar y la apariencia de trombocitopenia:. Síndrome de Radio Ausente J Surg mano. 32: 157-161)

RBM8A gen en el mismo locus, otros estudios mostraron que el alelo no borrada siempre albergaba uno de los dos SNPs de baja frecuencia en elementos reguladores de *RBM8A*. por lo tanto TAR es un síndrome causado por heterocigosidad compuesto en este locus, por lo general con una microdeleción típico en un alelo.

Síndrome de deleción 16p11.2

La era de microarrays-CGH de los últimos 10 años se ha producido un número significativo de nuevos síndromes de microdeleción y microduplication y más de tales condiciones seguirá siendo delineado. Uno de los desequilibrios más comunes que se observan en la práctica clínica se produce en 16p11.2. El micro *supresión* condición (Figura 17.26) Es muy variable de clínicamente y el grado y la posición de la pérdida de material genómico precisa tiende a estar relacionado con la gravedad. La llamada 'tipo 1' casos de deleción son más propensos a dar lugar a los rasgos reconocibles, que se caracterizan por un bajo tono muscular, retraso en el inicio de hablar y en el desarrollo del lenguaje, retraso en el desarrollo leve discapacidad, la susceptibilidad al autismo aprender trastorno del espectro / / autista y convulsiones, dismorfismos faciales menores, y una tendencia a la vez tener sobrepeso y tener una circunferencia de la cabeza agrandada. Algunas personas no muestran características inusuales o problemas de desarrollo neurológico y cuando familiar, pueden existir marcadas variaciones entre aquellos con la eliminación. En general, del16p11.2 se encuentra en aproximadamente el 1% de los niños con autismo, y alrededor de 3 de cada 10.000 personas de la población general.

16p11.2 la duplicación

El desequilibrio recíproca en 16p11.2, el micro *duplicación,*
Probablemente se produce aproximadamente a la misma frecuencia que el micro *supresión* tanto en la población general y el trastorno del espectro autista. Las funciones se superponen considerablemente con respecto retraso en el desarrollo y lenguaje moderado, la susceptibilidad a ambos convulsiones y problemas de salud mental, y la presencia de dismorfismos faciales menores. También es muy variable. Si algo hay una tendencia para mostrar las características físicas opuestas en comparación con los casos de deleción, es decir, el individuo es más probable



FIGURA 17.26 Un niño con deleción 16p11.2. El fenotipo no sea fácilmente identificable y rasgos dismórficos son 'blandos'. Aparte de los problemas de desarrollo neurológico leves, hay una tendencia hacia el sobrepeso y tener una cabeza relativamente grande.

tener baja estatura leve, tener bajo peso, y tienen una pequeña circunferencia de la cabeza (Figura 17.27).

El cromosoma 15q deleciones y Microdeleciones

La complejidad de las deleciones y microdeleciones afectan cromosoma 15q ilustran la amplia gama de aberraciones citogenéticas moleculares que se ha descubierto a través de la tecnología microarrayCGH, que como consecuencia ha estimulado una gran cantidad de investigación genética médica con aplicación clínica importante. Las supresiones pueden ocurrir en cualquier parte 15q y, en general, cuanto mayor es la eliminación de la más grave será la



FIGURA 17.27 Un niño con 16p11.2 duplicación. Aparte de los problemas de desarrollo neurológico suaves y blandas las distintas prestaciones dysmporphic hay una tendencia a la baja estatura y una cabeza relativamente pequeña.

fenotipo y problemas clínicos. sin embargo, el *proximal* región 15q (Figura 17.28) Ha sido un área de especial interés, en gran parte debido a su asociación con el síndrome de Prader-Willi y Angelman.

Como se discute más completamente más arriba (pag. 244), Un relativamente grande deleción que abarca 15q11-q13 dará lugar a síndrome de Prader-Willi cuando esto ocurre en el cromosoma de origen paterno-15, y el síndrome de Angelman cuando se elimina el 15 maternos. En términos de la estructura del ADN, la región contiene un número de LCR, y estas regiones de secuencia repetitiva son susceptibles a reordenamientos con varios identificado 'breakpoints'-BP1, BP2 y BP3 (ver Figura 17.28). Las deleciones entre BP1 y BP2, aproximadamente 500 kb (0,5 MB) de tamaño, dan lugar a síndrome de deleción 15p11.2. Esto se asocia con un fenotipo variable, oa veces ninguno en absoluto. En su mayoría, sin embargo, el patrón es una de las dificultades de aprendizaje leves, problemas de conducta y emocionales, incluyendo el trastorno del espectro autista, retraso en el habla y un mayor riesgo de un trastorno convulsivo. Los defectos de nacimiento son inusuales. El papel de los genes particulares que se eliminan (véase Figura 17.28) No ha sido completamente aclarada. Prácticamente el mismo patrón de problemas de desarrollo neurológico bastante inespecíficos afecta a los niños y personas de edad avanzada, con una deleción de 15q13.3, y puede haber sido transmitido por un padre que es esencialmente afectadas.

Trastornos cromosómicos y de comportamiento fenotipos

El comportamiento característico de los niños con su Williams syndrome- saliente 'cóctel-manner' ha sido reconocido como parte de la condición durante mucho tiempo. A medida que han surgido las condiciones de microdeleción, ha sido cada vez más claro que los patrones de comportamiento fiable se pueden atribuir a ciertos trastornos. Esto es muy sorprendente en el síndrome de Smith-Magenis, pero también aparente en menor medida en la deleción 22q11, cri-du-de chat, y Angelman y Prader-Willi síndromes. También es evidente en las aneuploidías (de Down y Klinefelter síndromes), así como en

47, XXX y 47, XYY y los síndromes del cromosoma X frágil. Por lo tanto, los fenotipos de comportamiento se han convertido en un área de considerable interés para los científicos clínicos y las observaciones apoyan la creencia de que el comportamiento, en mayor o menor medida, está determinada genéticamente. En el estudio de los trastornos cromosómicos Por supuesto, estamos buscando en situaciones genéticamente anormales, y de esto no necesariamente se puede extrapolar directamente a situaciones 'normales'. Para esto último, los estudios de gemelos han proporcionado información importante y valiosa. Este campo de estudio sigue siendo compleja y es comprensible controvertido. Sin embargo, la mayoría acepta ahora que el comportamiento es una interacción compleja de los antecedentes genéticos, influencias físicas durante el desarrollo temprano (por ejemplo, el bienestar fetal), las experiencias de crianza, tamaño de la familia, la cultura y los sistemas de creencias.

La rotura cromosómica Síndromes

Un pequeño número de trastornos hereditarios se caracterizan por un exceso de roturas cromosómicas y las lagunas, así como un aumento de la susceptibilidad a la neoplasia. Las roturas de cromosomas que se adquieren, es decir, se producen como *somático* eventos y predisponer a la malignidad, son considerados en capítulo 14 .

La ataxia telangiectasia

Este es un trastorno autosómico recesivo que se presenta en la primera infancia con ataxia telangiectasia oculocutáneo (Figura

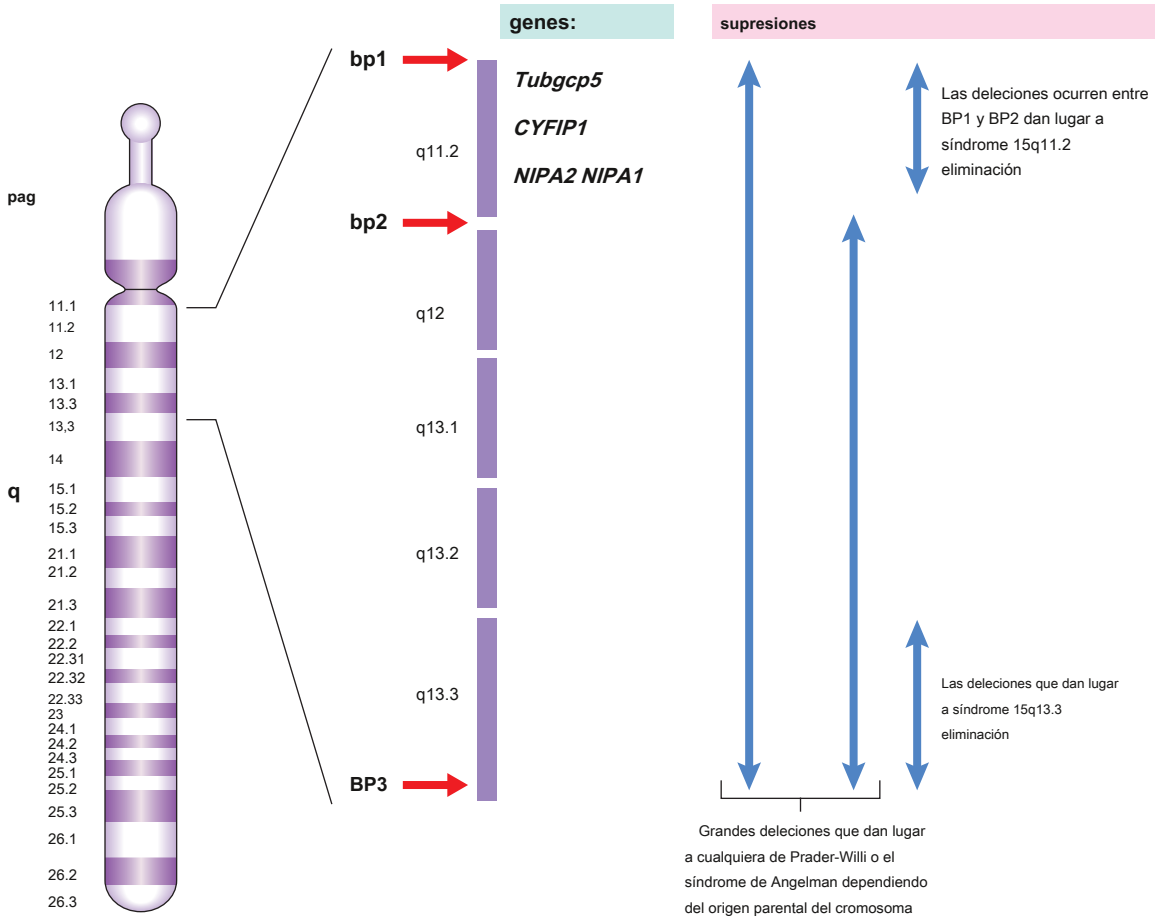


FIGURA 17.28 La complejidad de supresiones que se producen en la región del cromosoma 15q proximal. Grandes deleciones proximales de 15q11- q13 dan lugar a Prader-Willi o síndromes de Angelman, dependiendo del origen parental del cromosoma eliminado; deleciones entre BP1 y BP2 dan lugar a la deleción 15q11.2; y también se producen eliminaciones de 15q13.3.

17.29), Sensibilidad a la radiación, y la susceptibilidad a los senos y la infección pulmonar (pag. 173). El riesgo de desarrollar neoplasia está en la región de 35% a 40%, de los cuales aproximadamente 85% son leucemias o linfomas de células B. El riesgo de otros tipos de cáncer se incrementa varias veces, por ejemplo, de dos a tres veces mayor riesgo de cáncer de mama. Las células de pacientes muestran un aumento de anomalías cromosómicas espontáneas, tales como huecos y roturas de cromátidas, que son potenciados por la radiación. El gen de la ataxia telangiectasia se llama *Cajero automático* y los mapas en el cromosoma 11q23. El producto de proteína se cree que actúa como una proteína quinasa 'punto de control', que interactúa con el *TP53* y

BRCA1 productos génicos para detener la división celular y de ese modo permitir la reparación de roturas cromosómicas inducidas por la radiación antes de la fase S en el ciclo celular (pag. 30).

Síndrome de Bloom

Los niños con este trastorno autosómico recesivo son pequeñas con una erupción facial sensible a la luz y los niveles de inmunoglobulinas reducidas (IgA e IgM). El riesgo de malignidad linforreticular es de aproximadamente 20%. Las células cultivadas muestran una mayor frecuencia de roturas cromosómicas, en particular si se exponen in vitro a luz ultravioleta. El gen para el síndrome de Bloom mapas en el cromosoma 15q26, donde se codifica un miembro de un grupo de enzimas llamadas las helicasas de ADN (pag. 10). Estos son responsables de anulación de ADN de doble hebra antes de la replicación, reparación y recombinación. Normalmente, el gen del síndrome de Bloom juega un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad del genoma. Cuando es defectuoso en el estado homocigoto, la reparación del ADN se deteriora y la tasa de recombinación entre cromátidas hermanas se incrementa dramáticamente. Esto se puede demostrar mediante la búsqueda de intercambios de cromátidas hermanas.

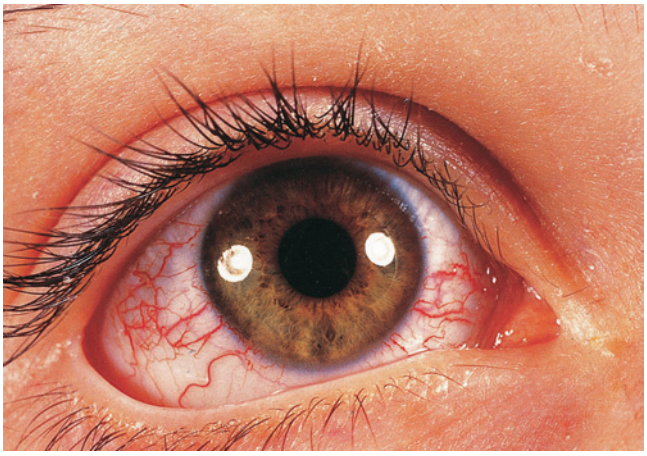


FIGURA 17.29 telangiectasia ocular en un niño con ataxia telangiectasia.



FIGURA 17.30 aplasia radial bilateral con los pulgares ausentes en un lactante con anemia de Fanconi.

Tabla 17.9 Los subtipos de la Anemia de Fanconi: Los genes y loci

Fanconi Sub-Tipo	Gen de Fanconi	cromosómica Locus
FANCA	*FANCA*	16q24.3
FANCB	*FANCB*	Xp22
FANCC	*FANCC*	9q22
FANCD1	*BRCA2*	13q12
FANCD2	*FANCD2*	3p25
FANCE	*FANCE*	6p22
FANCF	*FANCF*	11p15
FANCG	*XRCC9*	cromosoma 9p13
FANCI	*FANCI*	15q25
FANCJ	*BRIP1*	17q22
FANCL	*PHF9*	2p16
FANCN	*PALB2*	16p12
FANCO	*RAD51C*	17q22
FANCP	*SLX4*	16p13
FANCQ	*ERCC4*	16p13
FANCT	*UBE2T*	1q31

La anemia de Fanconi

Este trastorno autosómico recesivo está asociada con anormalidades de la extremidad superior que implican el radio y el pulgar (Figura 17.30), Aumento de la pigmentación, y la insuficiencia de la médula ósea que conduce a la deficiencia de todos los tipos de células sanguíneas (es decir, pancitopenia). También hay un mayor riesgo de neoplasia, en particular la leucemia, el linfoma y carcinoma hepático. roturas cromosómicas múltiples se observaron en células cultivadas (Figura 17.31) Y el defecto básico se encuentra en la reparación de las cadenas de ADN enlaces cruzados. Existen al menos 16 subtipos conocidos de la anemia de Fanconi, cada causados por mutaciones recesivas en diferentes loci autosómica (Tabla 17.9), El más común de los cuales es de tipo A.

xeroderma pigmentosa

Esto existe en al menos siete formas diferentes, todos los cuales muestran una herencia autosómica recesiva. Los pacientes presentan una erupción cutánea pigmentada lightsensitive y por lo general mueren a causa de tumores malignos de la piel en áreas expuestas al sol antes de cumplir los 20 años (Figura 17.32). Las células cultivadas a partir de estos pacientes muestran anomalías cromosómicas sólo después de exposición a la luz ultravioleta. estos trastornos

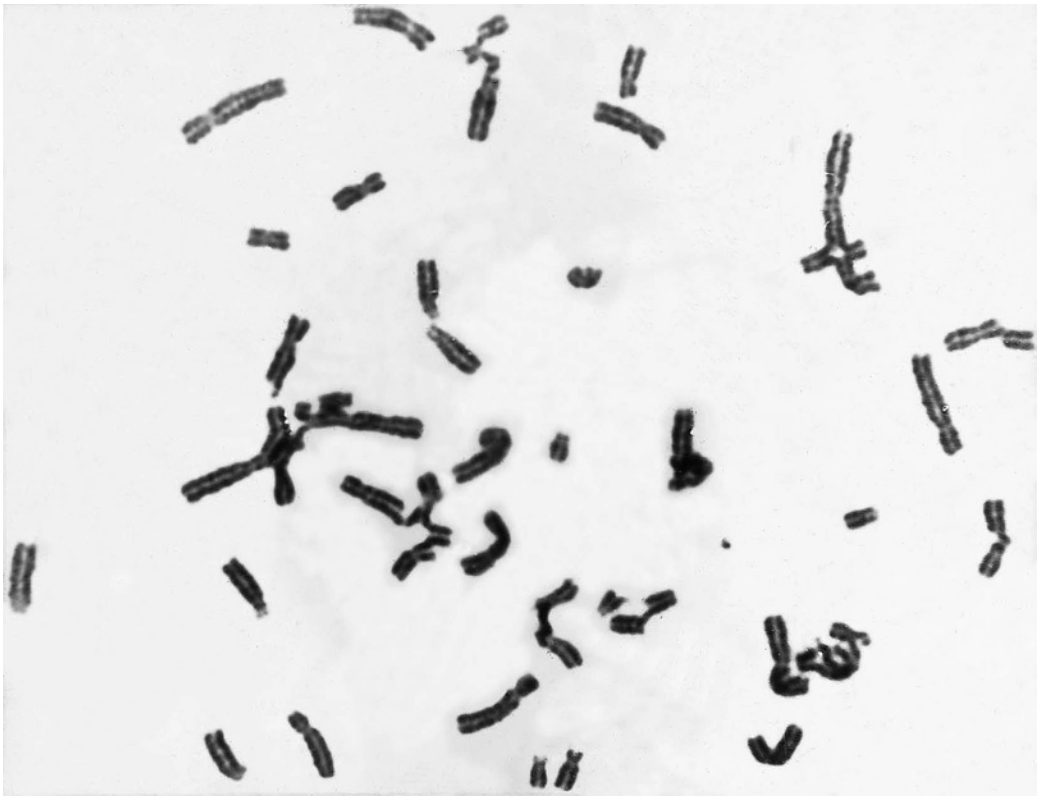


FIGURA 17.31 Múltiples roturas cromosómicas y huecos en una metafase preparan a partir de un niño con anemia de Fanconi.



FIGURA 17.32 Xeroderma pigmentosa: características de la piel con melanomas múlti- ples y cánceres de piel no melanoma. (*Cortesía del Dr. Shehla Mohammed, el hospital del individuo, Londres).*

se deben a defectos en la vía por escisión de nucleótidos reparación. Esto implica endonucleasa de escisión 5 ' y 3 ' para cada nucleótido dañado, la escisión del nucleótido dañado (s), y, finalmente, la restauración de la hebra dañada usando la hebra opuesta intacta como plantilla.

La rotura de cromosomas y la hermana de intercambio de cromátidas

Una fuerte evidencia de un aumento **la inestabilidad cromosómica** es proporcionada por la demostración de un aumento del número de **intercambios de cromátidas hermanas (SCE** s) en células cultivadas. La SCE es un intercambio (entrecruzamiento) de material genético entre las dos cromátidas de un cromosoma en la mitosis, en contraste a la recombinación en la meiosis I, que está entre cromátidas homólogas. SCE pueden demostrarse por diferencias en la absorción de ciertas manchas de las dos cromátidas de cada cromosoma en metafase después de dos rondas de división celular en presencia del análogo de timidina 5-bromodesoxiuridina (BUdR), que se incorpora en el ADN recién sintetizado (Figura 17.33). Normalmente hay unos 10 SCE por célula, pero el número se incrementa en gran medida en las células de pacientes con síndrome de Bloom y xerodermia pigmentosa. En esta última condición,

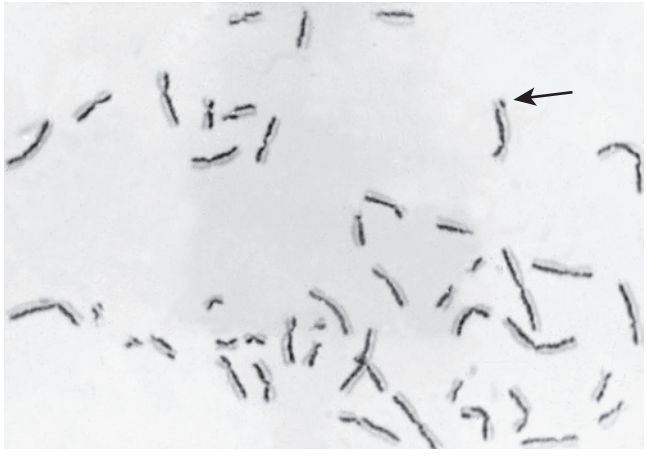


FIGURA 17.33 intercambios matid cro- Preparación de los cromosomas que muestra hermanas (*flecha).*

esto es evidente sólo después de que las células han sido expuestas a la luz ultravioleta.

No está claro cómo las SCE se relacionan con el aumento de la rotura cromosómica observada en estos dos trastornos, pero se cree que la explicación podría implicar una de las etapas en la replicación del ADN. También es de interés que el número de las SCE en las células normales se incrementa en la exposición a ciertos carcinógenos y mutágenos químicos es. Por esta razón la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas en células en cultivo ha sido sugerido como una útil prueba in vitro de la carcinogenicidad y mutagenicidad de compuestos químicos (pag. 21).

Las indicaciones para el análisis cromosómico / Microarray-CGH

Debería ser evidente a partir de los contenidos de este capítulo que las anomalías cromosómicas pueden presentar de muchas maneras diferentes. En consecuencia, es apropiado considerar las indicaciones para el análisis cromosómico, que ahora significa **microarray CGH** en la inmensa mayoría de las situaciones, bajo una serie de diferentes partidas (cuadro 17.2).

Las anomalías congénitas múltiples

Todos los niños con múltiples (o una sola) anormalidades congénitas deben tener cromosoma o estudios de microarrays de CGH-emprendido, y esto también se aplica a cualquier paciente con rasgos dismórficos. Esto es importante por varias razones:

1. El establecimiento de un diagnóstico cromosómico evitará que están llevando a cabo investigaciones más potencialmente desagradables.
2. Información sobre el pronóstico puede ser proporcionada, junto con los detalles del grupo de apoyo relevante y una oferta de contacto con otras familias.
3. Un diagnóstico cromosómico debe facilitar la orientación precisa de riesgo genético.

Aunque puede ser muy angustiante para los padres que se les diga que su hijo tiene una anomalía cromosómica, que a menudo se sentirán aliviados de que una explicación para los problemas de su hijo ha sido encontrado.

Dificultades de aprendizaje y trastornos del desarrollo neurológico inexplicables

Las anomalías cromosómicas causan al menos un tercio del 50% de los problemas de aprendizaje que son atribuibles a factores genéticos. Aunque la mayoría de los niños con una anomalía cromosómica tienen otras características tales como retraso del crecimiento y anomalías físicas, esto no es siempre así. Junto con microarrays de CGH-estudia, es importante no olvidar que el síndrome de X frágil podría ser una posibilidad, ya que tendrá que ser solicitado específicamente para el análisis molecular.

cuadro 17.2 Las indicaciones para la Análisis de cromosomas

congénitas múltiples anomalías La presencia de rasgos dismórficos retraso mental inexplicable y trastornos del neurodesarrollo
ambigüedad o trastorno del desarrollo sexual Infertilidad recurrente muerte fetal no explicada aborto involuntario sexual
Malignidad y cromosómicas síndromes de rotura

La ambigüedad sexual

El nacimiento de un niño con genitales ambiguos debe ser considerada como una emergencia médica, no sólo a causa de la ansiedad de los padres inevitable, pero también debido a la importancia de descartar el diagnóstico potencialmente peligrosa **para la vida de la hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal (pag. 261).**

Trastornos del desarrollo sexual se presentan en la vida más tarde con problemas como la pubertad tardía, amenorrea primaria o ginecomastia masculina son también fuertes indicios para el análisis cromosómico como una investigación de primera línea. Esto puede proporcionar un diagnóstico como el síndrome de Turner (45, X) o el síndrome de Klinefelter (47, XXY). Alternativamente, una normal de microarrays de CGH-estimulará la búsqueda de otras posibles explicaciones, como una anomalía endocrina.

Infertilidad y recurrente Aborto Involuntario

infertilidad inexplicada involuntaria debe conllevar a la solicitud de estudios cromosómicos, sobre todo si las investigaciones revelan evidencia de azoospermia en la pareja masculina. Por lo menos se encuentran 5% de estos hombres a tener el síndrome de Klinefelter. Más raramente un complejo reordenamiento cromosómico como una translocación puede causar tal alteración mecánica severa en la meiosis que el fracaso de la gametogénesis completa se produce.

Algunas parejas experimentan la pérdida recurrente del embarazo, por lo general se define como más de tres abortos involuntarios espontáneos. A menudo hay explicación se encuentra y muchas de estas parejas llegan a tener embarazos exitosos. Sin embargo, en el 3% y el 6% se encuentra uno de los socios para llevar a un reordenamiento cromosómico que predispone a un **desequilibrio grave mediante la segregación deficiente en la meiosis (pag. 30). En consecuencia,** ahora es una práctica estándar para ofrecer un análisis cromosómico y todas estas parejas.

La muerte fetal inexplicable / muerte neonatal

La presencia de retraso del crecimiento y al menos una anomalía congénita en una muerte fetal o neonatal es una indicación para los estudios de microarrays-CGH basados en el análisis de sangre o de piel recogido del bebé antes o tan pronto después de la muerte como sea posible.

fibroblastos de la piel siguen siendo viables durante varios días después de la desaparición. En los casos de muerte fetal y neonatal en el que el bebé no tiene la anomalía congénita o dismórfico cuenta con la posibilidad de un resultado positivo en el microarray CGH es pequeña, y la atención se está volviendo cada vez más a exoma secuenciación en este grupo.

Malignidad y la rotura de cromosomas Síndromes

Ciertos tipos de leucemia y muchos tumores sólidos, tales como retinoblastoma (pp. 182 , 245) Y tumor de Wilms (pag. 243), Están asociados con anormalidades cromosómicas específicas que pueden ser tanto de valor diagnóstico y pronóstico. Las características **clínicas sugerentes de un síndrome de cromosoma rotura (pag. 250), Tales como una** combinación de fotosensibilidad y baja estatura, también debería conducir a estudios de fragilidad cromosómica apropiados, tales como análisis de intercambio de cromátidas hermanas.

OTRAS LECTURAS

Gardner, RJM, Sutherland, GR, 1996. Las anomalías cromosómicas y asesoramiento genético, segunda ed. Oxford University Press, Oxford.

Una guía actualizada útil para el asesoramiento genético en familias con un trastorno cromosómico.

Jacobs, PA, Browne, C., Gregson, N., et al., 1992. Las estimaciones de la frecuencia de las anomalías cromosómicas detectables en los recién nacidos no seleccionados utilizando niveles moderados de bandas. J. Med. Gineta. 29, 103-108.

Una revisión de los resultados de más de 14.000 diagnósticos prenatales con estimaciones de la incidencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos a término.

Ratcliffe, S., 1999. resultado a largo plazo de los niños de las anomalías de los cromosomas sexuales. Arco. Dis. Niño. 80, 192-195.

Una descripción muy útil y clara de los resultados cognitivos y sociales de Los estudios de seguimiento a largo plazo de los cromosomas sexuales aneuploidías.

Unique-El desorden cromosómico raro Grupo de apoyo. < http: // www.rarechromo.co.uk/html/home.asp >.

Único producen una excelente serie de guías para los trastornos cromosómicos específicos que se pueden descargar de forma gratuita.

ELEMENTOS

1 Las anomalías cromosómicas representan el 50% de todo abortos involuntarios espontáneos y están presentes en 0,5% a 1,0% de todos los recién nacidos.

2 El síndrome de Down es la más común autosómica El síndrome cromosómico con una fuerte asociación entre el aumento de la incidencia y la edad materna avanzada. Alrededor del 95% de todos los casos es causado por la trisomía 21. Los estudios cromosómicos son necesarios en todos los casos de manera que se puedan identificar los casos raros pero importantes debido a translocaciones desequilibradas robertsonianas familiares.

3 Un número cada vez mayor de microdeleción cromosómica están siendo reconocidos síndromes. Estos han ayudado en el mapeo de genes y en la mejora de la comprensión de los mecanismos genéticos subyacentes, tales como la impresión. Microdeleciones de cromosoma 15q se encuentran tanto en los síndromes de Prader-Willi Angelman y, dependiendo de si la madre o derivados del padre, respectivamente.

4 Triploidia es un hallazgo frecuente en espontáneamente abortado productos de la concepción, pero rara en un recién nacido vivo. Algunos niños con diploidia / mosaicismo triploidia presentes con dificultades de aprendizaje y áreas de despigmentación, una condición conocida como Hipomelanosis de Ito.

5 anomalías de los cromosomas sexuales incluyen el síndrome de Klinefelter (47, XXY), síndrome de Turner (45, X), el síndrome XYY (47, XYY), y el síndrome de triple X (47, XXX). En todas estas condiciones, la inteligencia es ya sea normal o sólo ligeramente deteriorado. La infertilidad es la regla de Klinefelter y Turner síndromes. La fertilidad es normal en el XYY y el síndrome triple X.

6 El síndrome X frágil es la causa hereditaria más común de dificultades de aprendizaje. Se asocia con un sitio frágil en el brazo largo del cromosoma X y muestra modificada herencia ligada al cromosoma X. Los varones afectados tienen dificultades de aprendizaje moderadas a severas; mujeres portadoras pueden mostrar dificultades de aprendizaje leves. A nivel molecular hay expansión de una repetición de tripletes CGG, que puede existir como una premutación o una mutación completa.

7 Los síndromes cromosoma de rotura son autosómica rara trastornos recesiva caracterizada por el aumento de la rotura de cromosomas en células cultivadas y una mayor tendencia a la neoplasia, como la leucemia y el linfoma. Son causadas por defectos que subyace en la reparación del ADN.

C apítulo 1 8

Errores innatos del metabolismo

La vida ... es una relación entre las moléculas.

Linus Pauling

La existencia de la individualidad química sigue necesariamente de la de la especificidad química, pero habrá que esperar las diferencias entre los individuos a ser aún más sutil y difícil de detectar.

Archibald Garrod (1908)

En este capítulo consideramos enfermedades monogénicas bioquímicos o metabólicas, generalmente conocido como **errores innatos del metabolismo** (IEM), incluyendo los trastornos mitocondriales. La gama de trastornos conocidos es inmensa, por lo que sólo una visión general es posible, pero se espera que el lector va a obtener un sabor de esta fascinante área de la medicina. A principios del siglo XX, Garrod introdujo el concepto de 'individualidad química', lo que lleva a su vez al concepto de IEM. Beadle y Tatum más tarde desarrollaron la idea de que los procesos metabólicos, ya sea en humanos o cualquier otro organismo, proceden por pasos. Propusieron que cada paso se controla mediante una enzima particular y que esto, a su vez, era el producto de un gen particular. Esto se conoce como la **uno-uno gen de la enzima (o proteína)** concepto.

En más de 600 IEM son conocidos que se pueden agrupar por la clase principal de metabolito, vía metabólica, la función enzimática, u orgánulo celular implicado, y Tabla 18.1 muestra una adaptación de la clasificación de la Sociedad para el Estudio de la IEM (SSIEM). En un estudio longitudinal sustancial de los niños con los IEM en Columbia Británica, publicado en el año 2000, la incidencia global de los IEM en la población era de aproximadamente el 40 por

100.000 nacidos vivos, y esto se estima que representan aproximadamente el 15% de todos los trastornos de un solo gen en su población. La mayoría de los IEM siguen herencia autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X, unos pocos autosómica dominante, y los debidos a mutaciones mitocondriales siguen la herencia matrilineal. En IEM autosómicos la proteína defectuosa en la mayoría de los casos es una enzima difusible, y normalmente hay suficiente actividad residual en el estado heterocigoto (pérdida de función, ver pag. 20) Para la enzima para funcionar normalmente en la mayoría de situaciones. Si, sin embargo, la reacción catalizada por una enzima es limitante de la velocidad (haploinsuficiencia, ver pag. 20) O el producto del gen es parte de un complejo multimérico (dominante negativo, ver pag. 20), El trastorno puede manifestarse en el estado heterocigoto y seguir la herencia dominante (pag. 66).

Sólo es posible aquí para tocar en la gran variedad de los IEM y describir algunos de los más comúnmente encontrado.

Trastornos de Aminoácidos y Péptidos Metabolismo

Este gran grupo de IEM tiene muchas subdivisiones (véase Mesa 18.1) Y consideramos que los grupos más conocidos.

Trastornos de la fenilalanina o tirosina Metabolismo

fenilcetonuria

Los niños con fenilcetonuria (PKU), si no se trata, ven seriamente perjudicados intelectualmente y con frecuencia desarrollan convulsiones. Existe una deficiencia de la enzima necesaria para la conversión de la fenilalanina en tirosina, fenilalanina hidroxilasa (PAH) -causing un 'bloque genética' en la vía metabólica (Figura 18.1).

PKU fue la primera enfermedad genética en los seres humanos que se muestran a ser causada por una deficiencia enzimática específica, por Jervis en 1953. Como resultado del defecto de la enzima, la fenilalanina se acumula y se convierte en ácido fenilpirúvico y otros metabolitos que se excretan en la orina. El bloque de la enzima conduce a una deficiencia de tirosina, con la consiguiente reducción en la formación de melanina, y los niños, por tanto, a menudo tienen el pelo rubio y ojos azules (Figura 18.2). Además, las áreas del cerebro que normalmente están pigmentados, tales como la sustancia negra, también puede carecer de pigmento.

El tratamiento de la fenilcetonuria

Un método obvio de tratamiento de niños con PKU sería sustituir la enzima faltante, pero esto no se logra simplemente (pag. 205). Bickel, sólo 1 año después de la deficiencia de la enzima había sido identificado, sugirió que la PKU puede ser tratado mediante la eliminación de la fenilalanina de la dieta y esto ha demostrado ser eficaz. Si PKU se detecta a tiempo en la infancia, deterioro intelectual se puede evitar administrando una dieta restringida en fenilalanina. La fenilalanina es un aminoácido esencial y por lo tanto no se puede quitar completamente de la dieta. Al monitorear el nivel de fenilalanina en la sangre, es posible suministrar cantidades suficientes para cumplir con los requisitos normales al tiempo que evita los niveles tóxicos, lo que resultaría en un daño cerebral. Tras el desarrollo del cerebro es completa, la restricción dietética puede estar relajado, desde la adolescencia en adelante.

El deterioro intelectual visto en niños con fenilcetonuria es probablemente debido a niveles tóxicos de fenilalanina, y / o de sus metabolitos, en lugar de una deficiencia de tirosina, de los cuales las cantidades adecuadas están presentes en una dieta normal. Ambos factores prenatales y postnatales pueden ser responsables de retraso en el desarrollo en PKU sin tratar.

El diagnóstico de la fenilcetonuria

PKU afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas en Europa Occidental y fue la primera IEM proyectará de forma rutinaria en los recién nacidos.

Tabla 18.1 Clasificación de los errores innatos del metabolismo *

1 Trastornos de Aminoácidos y Péptidos Metabolismo

- 1.1 trastornos del ciclo de la urea y hyperammonemias heredados
- 1.2 acidurias orgánicos
- 1.3 El metabolismo de amino ácidos de cadena ramificada (acidurias no orgánico)
- 1.4 La fenilalanina o tirosina metabolismo
- 1.5 Metabolismo de los aminoácidos de azufre
- 1.6 Histidina, triptófano o el metabolismo de la lisina
- 1.7 Serina, glicina o el metabolismo glicerato
- 1.8 Ornitina o prolina metabolismo
- 1.9 el transporte de aminoácidos
- 1.10 metabolismo de los aminoácidos
- ciclo de 1.11 Gamma-glutamil
- 1,12 Otros metabolismo péptido

2 Los trastornos del metabolismo de los carbohidratos

- 2.1 metabolismo de la galactosa
- 2.2 metabolismo de la fructosa
- 2.3 metabolismo de pentosa
- 2.4 metabolismo del glicerol
- 2.5 metabolismo glioxilato
- 2.6 el transporte de glucosa
- 2.7 gluconeogénesis
- 2.8 trastornos de almacenamiento de glucógeno

3 Trastornos de ácido graso y Ketone Body Metabolismo

- 3.1 lipólisis
- 3.2 transporte de carnitina y el ciclo de la carnitina
- 3.3 oxidación mitocondrial de ácidos grasos
- 3.4 metabolismo del cuerpo cetona
- 3.5 Otros ácidos grasos y el metabolismo del cuerpo cetona

4 Trastornos del metabolismo energético

- 4.1 metabolismo del piruvato
- 4.2 Ciclo del ácido cítrico
- 4.3 cadena respiratoria mitocondrial
- 4.4 transporte de la membrana mitocondrial
- 4.5 trastornos mitocondriales no especificados
- 4.6 el metabolismo de la creatina
- 4.7 Otro metabolismo energético

5 Trastornos en el metabolismo de las purinas, pirimidinas, y Los nucleótidos

- 5.1 metabolismo de las purinas
- 5.2 metabolismo de las pirimidinas
- 5.3 metabolismo de los nucleótidos

6 Trastornos del metabolismo de los esteroles

- 6.1 la biosíntesis de esteroles
- 6.2 la biosíntesis de ácidos biliares
- 6.3 metabolismo de los ácidos biliares y Transporte
- 6.4 Otros metabolismo de esteroles

7 Trastornos de la porfirina hemo y Metabolismo 8 Trastornos del metabolismo de lípidos y lipoproteínas

- 8.1 hipercolesterolemias heredadas
- 8.2 hipertrigliceridemias heredados
- 8.3 hiperlipidemias mixtas hereda
- 8.4 metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad
- 8.5 hypolipidemias heredados
- 8.6 Otros lípidos y metabolismo de las lipoproteínas
- 8.7 trastornos no especificados de lípidos y lipoproteínas de metabolismo

9 trastornos congénitos de la glicosilación y Otros Trastornos de Modificación de proteínas

- 9.1 La proteína N-glicosilación
- 9.2 Protein O-glicosilación
- 9.3 Glicoesfingolıpido y ancla glicosilfosfatidilinositol glicosilación
- 9.4 glicosilación múltiple y otras vías de glicosilación
- 9.5 ubiquitinylation proteínas

10 Trastornos lisosomales

- 10.1 mucopolisacaridosis
- 10.2 oligosacaridosis
- 10.3 Esfingolipidosis
- 10.4 lipofuscinosis ceroide, neuronal (CLN)
- 10.5 trastornos de exportación lisosomal
- 10.6 Otros trastornos lisosomales

11 Trastornos peroxisomales

- 11.1 la biogénesis de peroxisomas
- 11.2 Rizomélico condrodisplasia punctata
- 11.3 alfa-, beta-, y omega-oxidación peroxisomal
- 11.4 Otros trastornos peroxisomales

12 Trastornos del metabolismo de neurotransmisores

- 12.1 El metabolismo de las aminas biogénicas
- 12.2 Metabolismo de gamma-aminobutirato

13 Trastornos del metabolismo de las vitaminas y (no proteico) cofactores

- 13.1 el metabolismo del folato y Transporte
- 13.2 absorción de cobalamina, transporte y metabolismo
- 13.3 el metabolismo de uterina
- 13.4 Metabolismo de la vitamina D y el transporte
- 13.5 metabolismo de la biotina
- 13.6 metabolismo de la piridoxina
- 13.7 el metabolismo de la tiamina
- 13.8 El molibdeno cofactor del metabolismo
- 13.9 Otras vitaminas y cofactores

14 Los trastornos en el metabolismo de los Elementos Traza y Metales

- 14.1 metabolismo del cobre
- 14.2 metabolismo del hierro
- 14,3 metabolismo Zinc
- 14.4 Fosfato, calcio y vitamina D metabolismo
- 14.5 metabolismo del magnesio
- 14.6 Otros elementos traza y metales

15 Trastornos y variantes en el metabolismo de xenobióticos

- 15.1 oxidación mediada por citocromo P450
- 15.2 Otras enzimas que oxidan xenobióticos
- 15.3 conjugación xenobióticos
- 15.4 transporte de xenobióticos

* Adaptado de la Sociedad para el Estudio de los IEM, 2011.

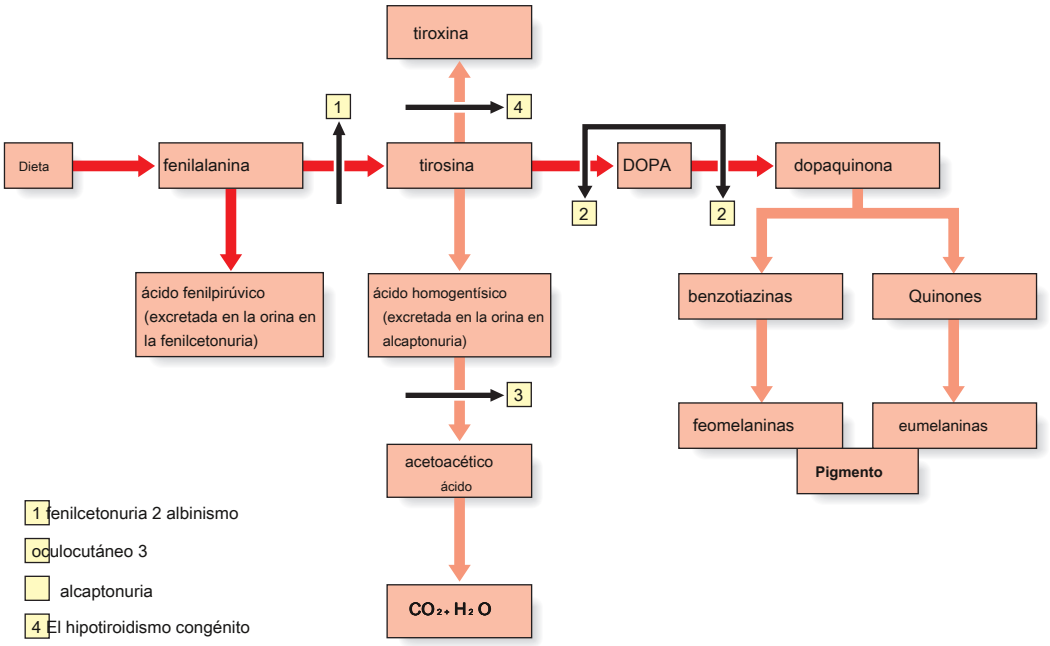


FIGURA 18.1 Sitios de 'bloque bioquímico' en la fenilcetonuria, alcaptonuria, hipotiroidismo congénito, y albinismo oculocutáneo.

La prueba detecta la presencia del metabolito de ácido en la orina por su reacción con cloruro férrico, o mediante el aumento de los niveles de fenilalanina-fenilpirúvico de fenilalanina en la sangre. Este último, conocido originalmente como la prueba de Guthrie y ahora recién nacido mancha de sangre de detección, incluyó el análisis de sangre desde recién nacidos y comparar la cantidad de crecimiento inducido por la muestra, frente a estándares, en una cepa de la bacteria *Bacillus subtilis,* que requiere fenilalanina para el crecimiento. Esto ha sido reemplazado por el uso de una variedad de ensayos bioquímicos de los niveles de fenilalanina.

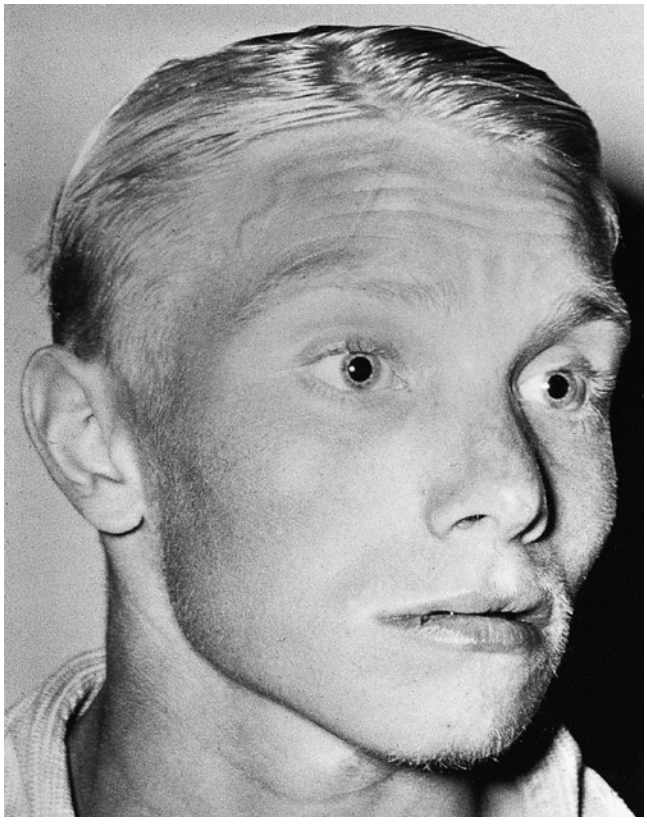


FIGURA 18.2 Cara de un varón con fenilcetonuria; tenga en cuenta la tez blanca.

La heterogeneidad de hiperfenilalaninemia

los niveles de fenilalanina planteadas en el período neonatal pueden deberse a causas distintas de la PKU. En raras ocasiones, los recién nacidos tienen una condición llamada hiperfenilalaninemia benigna, causada por una falta de madurez transitoria de las células del hígado para metabolizar la fenilalanina. El tratamiento no es necesario, ya que no están en riesgo de desarrollar problemas de aprendizaje. Sin embargo, hay otras dos causas raras pero graves de hiperfenilalaninemia, en los que los niveles de la enzima PAH son normales, pero hay una deficiencia de cualquiera de dihidropteridina reductasa o sintasa dihidrobiopterina. Estas dos enzimas ayudan a sintetizar tetrahidrobiopterina, un cofactor necesario para la actividad normal de HAP. Ambos trastornos son más graves que PKU clásica porque hay un alto riesgo de retraso mental a pesar del manejo satisfactorio de los niveles de fenilalanina.

Base mutacional de PKU

Cientos de diferentes mutaciones en el *HAP* gen han sido identificados. Ciertas mutaciones son más frecuentes en los grupos específicos de la población, y en los europeos occidentales con PKU, que se encuentran en el fondo de un número limitado de haplotipos de ADN. Curiosamente, sin embargo, una variedad de diferentes mutaciones individuales se ha encontrado en asociación con algunos de estos haplotipos.

La fenilcetonuria materna

Los niños nacidos de madres con fenilcetonuria tienen un mayor riesgo de problemas de aprendizaje, incluso cuando sus madres están estrechamente controlados en la restricción dietética. Se ha sugerido que la disminución de la capacidad de la madre con PKU a

entregar una cantidad apropiada de tirosina a su feto en el útero puede causar reducida crecimiento del cerebro fetal.

alcaptonuria

Alcaptonuria fue el IEM autosómica recesiva original descrito por Garrod. Aquí hay un bloque en la descomposición de ácido homogentísico, un metabolito de la tirosina, debido a una deficiencia de la oxidasa del ácido homogentísico enzima (ver Figura 18.1). Como consecuencia, el ácido homogentísico se acumula y se excreta en la orina, que luego se oscurece cuando se expone al aire. pigmento oscuro se deposita también en ciertos tejidos, tales como la cera del oído, cartílagos y articulaciones, donde se conoce como ocronosis, que en las articulaciones pueden conducir a artritis más tarde en la vida.

El albinismo oculocutáneo

albinismo oculocutáneo (OCA) es un trastorno autosómico recesivo que resulta de una deficiencia de la enzima tirosinasa, que es necesaria para la formación de melanina a partir de tirosina (ver Figura 18.1). En OCA hay una falta de pigmento en la piel, el cabello, iris, y fundus ocular (Figura 18.3), Y la falta de resultados de pigmento ojo en mala agudeza visual (por lo general en el rango de 20/100 a 20/400) y descontrolada ojo pendular movimientos-nistagmo. Reducción de la pigmentación del fondo uterino conduce a subdesarrollo de la parte de la retina para una buena visión-la visión estereoscópica fóvea-y misrouting de las radiaciones de fibras del nervio óptico en el quiasma, resultando en estrabismo, reducida, y alterados (cruzado) potenciales evocados visualmente.



FIGURA 18.3 Albinismo oculocutáneo tipo 1. **UNA,** Una mujer caucásica. Ella tiene una pequeña cantidad de pigmento pro- ducción como su pelo no es absolutamente blanco; **SEGUNDO,** los ojos de otro paciente: Nota de las cejas y las pestañas blancas, estrabismo, y transiluminación del iris.

La heterogeneidad de la OCA

OCA es genéticamente heterogénea y bioquímicamente. Las células de las personas con albinismo clásico no tienen actividad tirosinasa medible, la llamada **tirosinasa-negativo** formar. Sin embargo, las células de algunas personas con espectáculo albinismo reducen pero la actividad de la tirosinasa residual y se denominan **tirosinasa positivo.** Esto se refleja por lo general clínicamente por el desarrollo de la variable de la pigmentación de su piel y el cabello con la edad. Ambos tipos se conocen como tirosinasa relacionado con el gen OCA tipo 1.

OCA tipo 1 se debe a mutaciones en el gen de la tirosinasa en el cromosoma 11q. Sin embargo, los estudios de ligamiento en algunas familias con OCA tirosinasa-positivo han excluido del gen de la tirosinasa. Algunos de estos tienen una mutación en el *PAG* gen, el homólogo humano de un gen de ratón llamado *dilución rosa de ojos,* o 'conjuntivitis', localizado en el cromosoma 15q. Esto se ha denominado OCA tipo 2. Además, en una proporción de familias con OCA, unión a ambos de estos dos loci ha sido excluido, consistente con la existencia de un tercer locus responsable de OCA.

Trastornos del ciclo de la urea

El ciclo de la urea es una ruta metabólica de cinco pasos que tiene lugar principalmente en las células del hígado para la eliminación de nitrógeno residual de los grupos amino de aminoácidos derivadas de la rotación normal de proteína. Convierte dos moléculas de amoníaco y una de bicarbonato en urea (Figura 18.4). Las deficiencias de enzimas en el ciclo de la urea como resultado de la intolerancia a la proteína de la acumulación de amoníaco en el cuerpo-hiperamonemia. El aumento de los niveles de amoníaco son tóxicos para el sistema nervioso central y puede conducir a coma y, con algunos trastornos del ciclo de la urea sin tratar, la muerte en la infancia en los casos graves. Son colectiva e individualmente raras y, con la excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa ligada al cromosoma X, heredan como autosómicos recesivos rasgos. Otras condiciones en el grupo son citrulinemia, aciduria arginosuccínico, y el síndrome de hyperammonemiahyperornithinemia-homocitrulinuria (HHH).

Trastornos del metabolismo de azufre Amino Acids

homocistinuria

La homocistinuria es una herencia recesiva azufre amino-ácido IEM caracterizado por discapacidad de aprendizaje, convulsiones, trombofilia, osteoporosis, escoliosis, pectus excavatum, los dedos y de los pies largos (aracnodactilia) (Figura 18.5), Y una tendencia a la dislocación de las lentes. Por lo tanto, las características somáticas se asemejan al trastorno autosómico dominante síndrome de Marfan (pag. 291). resultados Homocistinuria de deficiencia de la enzima cistationina β- sintasa y se puede cribar para por medio de una prueba de cianuro nitroprusiato positiva, que detecta la presencia de mayores niveles de homocistina en la orina. El diagnóstico se confirma por los niveles de homocistina en plasma elevados. El tratamiento consiste en una dieta baja en metionina con la suplementación de cistina. Una proporción de individuos con homocistinuria son sensibles a la piridoxina cofactor de la enzima (es decir, la forma de piridoxina-sensible). Una pequeña proporción de los individuos afectados tienen mutaciones en los genes que conduce a deficiencias de las enzimas implicadas en la síntesis de cofactores para cistationina

β- sintasa.

acidurias orgánica

Aciduria glutárica I

Aciduria glutárica tipo I (glutaril-CoA deshidrogenasa) y II (acil-CoA deshidrogenasa deficiencia múltiple)

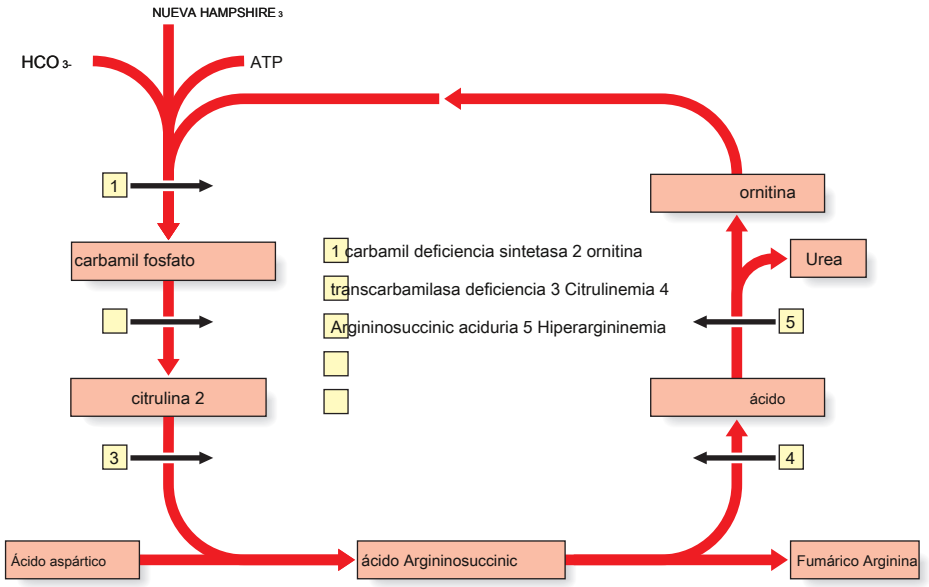


FIGURA 18.4 Diagrama que indica la posición de los diversos errores innatos del ciclo de la urea.

se incluye como un ejemplo de una aciduria orgánica que es intermedio en la oxidación de ácidos grasos (véase más adelante en los trastornos mitocondriales). Macrocefalia está presente en el nacimiento y los niños sufren episodios de encefalopatía con espasticidad, distonía, convulsiones y retraso en el desarrollo. El tratamiento es por restricción dietética de aminoácidos de lisina glutarigenic, triptófano y hidroxilisina. Común entre el Antiguo Orden Amish de Pensilvania, el cribado neonatal se ha introducido en la zona.

Metilmalónica y propiónica acidurias

Estos dos trastornos son causados por la deficiencia de las enzimas metilmalonil-CoA mutasa y propionil-CoA carboxilasa, respectivamente. Los resultados deficiencia de la enzima en la acumulación de los metabolitos de ácido orgánicos tóxicos derivados de la desaminación de ciertos aminoácidos, ácidos grasos de cadena larga específicos, y cadenas laterales de colesterol. Los niños se presentan con episodios periódicos de mala alimentación, vómitos y letargo en asociación con una acidosis metabólica grave, bajo de glóbulos blancos (neutropenia) y los recuentos (trombocitopenia) de plaquetas, bajo azúcar en la sangre (hipoglucemia), y los niveles de amoniaco en sangre altos (hiperamonemia). Estos episodios suelen ser precipitados por enfermedad actual inter o el aumento de la ingesta de proteínas, y después de un episodio tales niños afectados pueden perder habilidades de desarrollo. Durante estos episodios hay niveles altos en plasma de glicina (hiperglicinemia).



FIGURA 18.5 Una señora con homocistinuria que se presentaron con ectopia del cristalino desde una edad temprana y durante muchos años se pensaba que tenía el síndrome de Marfan. **UNA,** mostrando su habitus parecer Marfanoide (largos brazos y piernas); **SEGUNDO,** sus rasgos faciales, que también pueden parecerse a los de síndrome de Marfan.

Terapia para el episodio agudo implica el tratamiento de cualquier infección, el reemplazo de fluidos, la corrección de la acidosis metabólica, y el cese de la ingesta de proteínas. tratamiento profiláctico a largo plazo implica la restricción de la ingesta de proteínas y el rápido reconocimiento y la gestión de cualquier enfermedad intercurrente. Una proporción de individuos afectados con acidemia propiónica son sensibles a la biotina, mientras que algunas de ellas con acidemia metilmalónica son sensibles a la vitamina B12.

Metilglutacónico aciduria (síndrome de Barth)

síndrome de Barth, en sentido estricto 'aciduria 3-metilglutacónico *tipo II (* MGCA2)' y también conocida como miopatía cardioskeletal ligada al cromosoma X, se caracteriza por cardiomiopatía dilatada congénita, incluyendo fibroelastosis endocardial. También es una miopatía generalizada con retraso en el crecimiento y la neutropenia. mitocondrias anormales se encuentran en muchos tejidos, deficiente en cardiolipina, y muestra de músculo esquelético aumentaron los niveles de lípidos. Una variable y, a veces fluctuante aumento en los niveles urinarios de ácido 3-metilglutacónica, así como neutropenia, pueden ser útiles en la consecución de un diagnóstico, y se han identificado mutaciones en el *G4.5 (TAZ)* gen en Xq28, sino un defecto enzimático específico sigue siendo difícil de alcanzar.

Trastornos de cadena ramificada Amino Acid Metabolism

Lo esencial de cadena ramificada aminoácidos leucina, isoleucina y valina tienen una parte de sus vías metabólicas en común. La deficiencia de la enzima implicada resultados en la enfermedad de orina de jarabe de arce.

Enfermedad de la orina de jarabe de arce

Los recién nacidos con este trastorno autosómico recesivo presente en la primera semana de vida con vómitos y luego el sonido alterna, lo que lleva a la muerte en pocas semanas si no se trata. El nombre deriva del olor de la orina-comparada con la de jarabe de arce. El trastorno es causado por una deficiencia de la descarboxilasa de cadena ramificada cetoácido, produciendo aumento de la excreción urinaria de la valina ácidos de cadena ramificada aminoácidos, leucina, e isoleucina, la presencia de lo que sugiere el diagnóstico, confirmada por la demostración de los tres ácidos de cadena ramificada aminoácidos esenciales en sangre. El tratamiento consiste en una dieta de restricción de la ingesta de estos tres aminoácidos a las cantidades necesarias para el crecimiento. Los individuos afectados son particularmente susceptibles al deterioro, en particular en asociación con enfermedades intercurrentes que conducen a la degradación de proteínas catabólico.

Trastornos del metabolismo de los carbohidratos

Los errores congénitos del metabolismo de los carbohidratos también se subdividen en varias categorías (véase Tabla 18.1) E incluyen intolerancias bien conocidos, tales como que para la lactosa y un trastorno poco común para disacáridos. Lo primero que describen las condiciones más conocidas dentro de los trastornos del metabolismo de la fructosa y galactosa, respectivamente, antes de considerar el gran grupo de trastornos por almacenamiento de glucógeno.

La galactosemia clásica

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo que resulta de una deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, necesario para el metabolismo de la galactosa azúcar en la dieta. Los recién nacidos con galactosemia se presentan con vómitos, letargo, falta de crecimiento, y la ictericia en la segunda semana de vida. Si no se trata, se desarrollan complicaciones que incluyen retraso mental, cataratas, y la cirrosis hepática. Las complicaciones pueden ser prevenidas por los primeros bebés de diagnóstico y de alimentación con sucedáneos de la leche que no contienen galactosa o lactosa, el azúcar de la leche que se descompone en galactosa. El diagnóstico precoz es esencial y galactosemia se puede cribar por la presencia de sustancias reductoras en la orina con pruebas específicas para la galactosa.

Intolerancia a la fructosa

La intolerancia hereditaria a la fructosa es un trastorno autosómico recesivo que resulta de una deficiencia de la enzima fructosa aldolasa 1-fosfato. fructosa de la dieta está presente en la miel, frutas y algunos vegetales, y en combinación con la glucosa en el disacárido sacarosa en la caña de azúcar. Las personas con intolerancia hereditaria a la fructosa presente en diferentes edades, dependiendo de cuando la fructosa se introduce en la dieta. Los síntomas pueden ser mínimos, pero también podrían ser tan graves como los que se observan en la galactosemia, que incluyen retraso en el desarrollo, vómitos, ictericia, y convulsiones. El diagnóstico se confirma por la presencia de fructosa en el ensayo de la orina y la enzima en una mucosa o la biopsia hepática muestra intestinal. La restricción dietética de fructosa se asocia con un buen pronóstico a largo plazo.

Trastornos de almacenamiento de glucógeno (EAG)

El glucógeno es la forma en la que la glucosa de azúcar se almacena en el músculo y el hígado como un polímero, que actúa como una fuente de energía de reserva. En el glucógeno EAG se acumula en cantidades excesivas en el músculo esquelético, músculo cardíaco, y / o el hígado a causa de una variedad de errores congénitos de las enzimas implicadas en la síntesis y degradación de glucógeno. Además, debido a la bloqueo metabólico, el glucógeno no está disponible como una fuente de glucosa normal. Esto puede dar lugar a hipoglucemia, alteraciones de la función hepática y alteraciones neurológicas.

En total, en la actualidad hay alrededor de 30 diferentes entidades GSD identificados pero que se describen brevemente seis tipos principales. Para cada uno, hay un defecto enzimático específico que implica una de las etapas en la síntesis de glucógeno o la degradación. Aunque aparece por su lugar numérico en la clasificación, los tipos II (Pompe) y V (McArdle) afectan principalmente el músculo, mientras que los otros afectan principalmente al hígado. Entre los tipos raros no discutidos son el síndrome de Fanconi-Bickel (GSD tipo XI) y aldolasa una deficiencia.

Enfermedad Gierke von (GSD I)

enfermedad de von Gierke fue la primera trastorno descrito del metabolismo del glucógeno y resulta de una deficiencia de la enzima glucose6-fosfatasa, que es responsable de la degradación de glucógeno en el hígado para liberar glucosa. Los bebés se presentan con un agrandamiento del hígado (hepatomegalia) y / o la sudoración y un ritmo cardíaco rápido debido a la hipoglucemia, que puede ocurrir después de un ayuno de sólo 3 a 4 horas de duración. El tratamiento es la alimentación y la evitación de ayuno para mantener la concentración de azúcar en la sangre-sencilla frecuente.

Enfermedad de Pompe (GSD II)

Los bebés con enfermedad de Pompe usualmente presente en los primeros meses de la vida con flacidez (hipotonía) y el retraso en los hitos motrices gruesas debido a la debilidad muscular. A continuación, desarrollan un corazón agrandado y mueren de insuficiencia cardiaca en el primer o segundo año. muscular voluntario y se acumula glucógeno cardiaco debido a una deficiencia de la enzima lisosomal α- 1,4-glucosidasa, que es necesaria para descomponer el glucógeno. El diagnóstico puede ser confirmado mediante un ensayo de enzima de las células blancas de la sangre o fibroblastos. Los primeros informes de la terapia de reemplazo de enzimas parecen prometedores.

Enfermedad de Cori (GSD III)

enfermedad de Cori es causada por la deficiencia de la enzima amilo-1,6glucosidase, que también se conoce como la enzima debrancher. resultados deficiencia en la acumulación de glucógeno en el hígado y otros tejidos debido a la incapacidad para escindir los enlaces de ramificación " del polímero glucógeno. Los lactantes pueden presentar con hepatomegalia debido a la acumulación de glucógeno y / o debilidad muscular. El tratamiento consiste en evitar la hipoglucemia mediante la alimentación frecuente y evitar períodos prolongados de ayuno.

Enfermedad de Andersen (GSD IV)

resultados de la enfermedad Anderson de la deficiencia de la enzima glucógeno ramificador que conduce a la formación de glucógeno anormal que consiste en largas cadenas con pocas ramas que no pueden ser descompuestos por las enzimas normalmente responsables de la degradación de glucógeno. Los lactantes presentan con hipotonía y la función hepática anormal en su primer año, progresando rápidamente a la insuficiencia hepática. No existe ningún tratamiento eficaz está disponible aparte de la posibilidad de un trasplante de hígado.

Enfermedad de McArdle (GSD V)

Las personas con enfermedad de McArdle presentes con calambres musculares durante el ejercicio en la adolescencia. La condición es causada por una deficiencia de fosforilasa de músculo, que es necesaria para la degradación de glucógeno muscular. No existe un tratamiento eficaz, aunque en algunos calambres del músculo tienden a declinar si el ejercicio

se continúa, probablemente como resultado de otras fuentes de energía que estén disponibles a partir de las rutas metabólicas alternativas.

Hepática de glucógeno fosforilasa Deficiencia (GSD VI)

fosforilasa hepática es un complejo de la enzima multimérica con subunidades codificadas por tanto autosómico y genes ligados-X. La deficiencia de fosforilasa hepática obstruye la degradación del glucógeno, lo que resulta en niños que se presentan en los primeros 2 años de vida con hepatomegalia, hipoglucemia, y retraso del desarrollo. El tratamiento es con la administración de suplementos de hidratos de carbono.

Trastornos del metabolismo de esteroides

Los trastornos del metabolismo de los esteroides incluyen un número de errores innatos autosómicos recesivos de las rutas biosintéticas de cortisol. Virilización de un feto femenino puede ocurrir junto con la pérdida de sal en los bebés de ambos sexos de una deficiencia de la hormona aldosterona. Además, los defectos del receptor de andrógenos resultan en la falta de virilización de individuos cromosómicamente masculinos (Figura 18.6).

Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita se debe considerar en cualquier bebé recién nacido de sexo femenino que presenta con la virilización de los genitales externos, ya que esta es la causa más común de ambigua

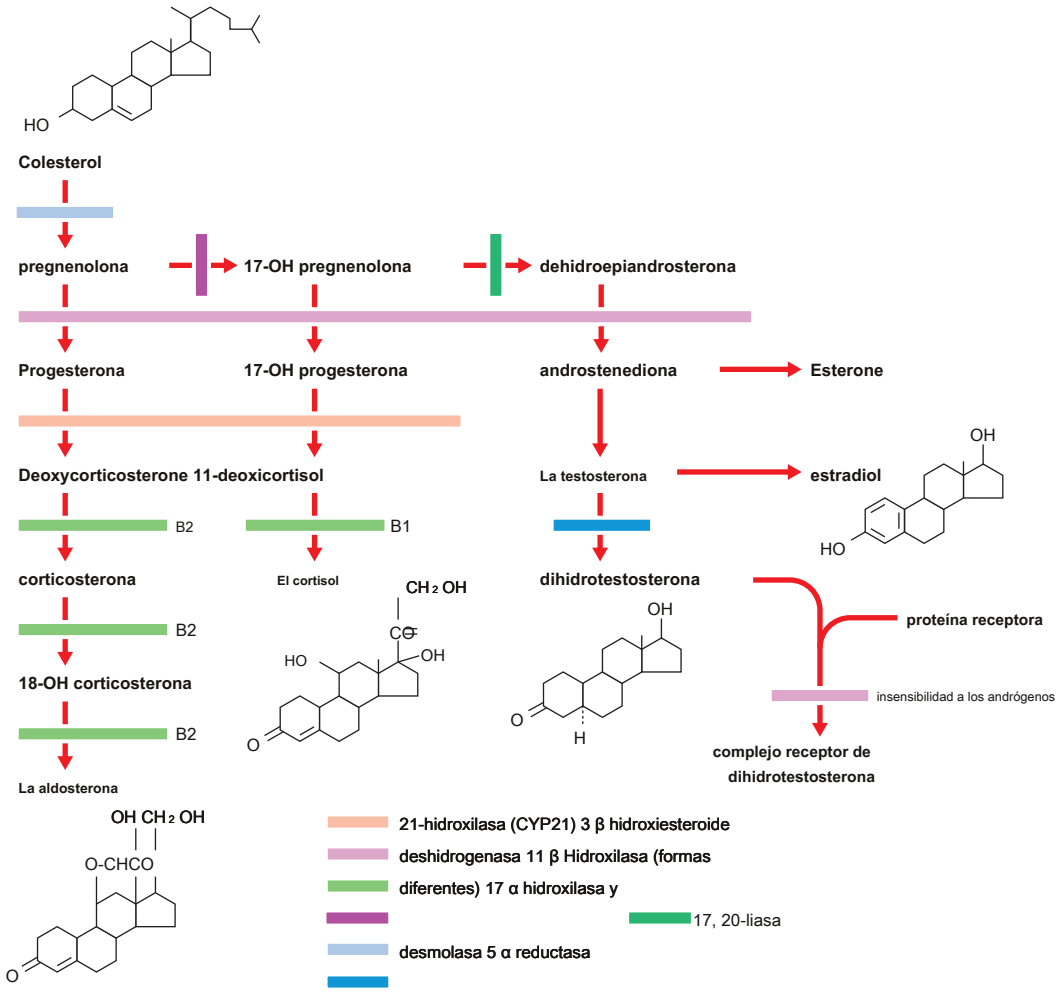


FIGURA 18.6 la biosíntesis de esteroides que indica el sitio de los errores innatos comunes de la biosíntesis de esteroides.





FIGURA 18.7 **UNA,** Virilizados genitales externos en una hembra con hiperplasia adrenal congénita. **SEGUNDO,** Un bebé varón con hipospadias que claramente tiene testículos en las bolsas escrotales.

genitales en los recién nacidos femeninos (Figura 9.34 , pag. 127) (Figura 18.7) (ver Capítulo 9 para más detalles de la determinación del sexo y trastornos del desarrollo sexual). cuentas de 21-hidroxilasa deficiencia de más del 90% de los casos. Aproximadamente el 25% tiene la forma de sal-perder, presentando en la segunda o tercera semana de vida con el colapso circulatorio, hiponatremia e hiperpotasemia. Con menor frecuencia, CAH es el resultado de la deficiencia de las enzimas 11 β- hidroxilasa o 3 β- deshidrogenasa, y muy rara vez se produce como resultado de las deficiencias de las enzimas 17 α- hidroxilasa y

17,20-liasa. La deficiencia de desmolasa es muy raro, con todas las vías bloqueadas, causando un fenotipo inverso de la ambigüedad genital en los hombres, y las crisis graves addisoniana. Los hombres con la rara 5 α- La deficiencia de reductasa son significativamente menores de masculinizó pero no sufre otros problemas metabólicos y se planteó como hembras durante la infancia. En la pubertad, sin embargo, el aumento de la producción de andrógenos es suficiente para estimular el crecimiento del falo y estos individuos son entonces visiblemente masculino. En el comunidades endogámicas, donde se repite el problema y es bien aceptado, 'cambio' para el sexo masculino en todos los aspectos es posible, incluso de rutina.

Las mujeres afectadas con CAH clásica se virilizados de la acumulación de los esteroides adrenocorticales proximal al bloque de enzima en la vía de biosíntesis de esteroides, muchos de los cuales tienen actividad de la testosterona-como (ver Figura 18.6). Sin embargo, tienen la normalidad Mülleriana-deriva órganos internos. La posibilidad de CAH no hay que olvidar, por supuesto, en los bebés varones que presentan colapso circulatorio en las primeras semanas de vida.

Los niños afectados, además de requerir correcta asignación urgente de género, se trata con el reemplazo de cortisol, junto con fludrocortisona si tienen la forma de sal-perder. virilizados hembras pueden requerir cirugía plástica más tarde. reemplazo de esteroides es de por vida y se debe aumentar durante una enfermedad intercurrente o el estrés, tales como la cirugía. Menarquia en niñas con pérdida de sal CAH es tarde, menstruación irregular, y son subfértiles.

Trastornos del metabolismo de lípidos y lipoproteínas

Este grupo de trastornos abarca una variedad de trastornos que afectan colesterol, triglicéridos y lipoproteínas y son importantes debido a las consecuencias para la enfermedad cardiovascular. La cobertura adicional se da en Capítulo 10 y se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad prematura a través de la enfermedad arterial coronaria (véase Capítulo 10).

Hipercolesterolemia familiar

hipercolesterolemia familiar (HF) es el trastorno de un solo gen autosómico dominante más común en la sociedad occidental. Los individuos han elevado los niveles de colesterol y sin síntomas, pero llevar a un riesgo significativo de desarrollar enfermedad arterial coronaria prematura conduce a una significativa morbilidad y mortalidad aumentado las tasas (pag. 140). Pueden presentarse en la infancia o la adolescencia con la deposición subcutánea de lípidos, conocido como xantomas (Figura 18.8). A partir de las familias que se presentaron con enfermedad de la arteria coronaria precoz, Brown y Goldstein desenredaron la biología del receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) (pag. 140) Y la base patológica de la HF.



FIGURA 18.8 Las piernas de una persona homocigotos para la hipercolesterolemia familiar, mostrando múltiples xantomas. (*Por cortesía del Dr. E. Wraith, el Hospital de Niños Royal Manchester, Manchester, Reino Unido).*

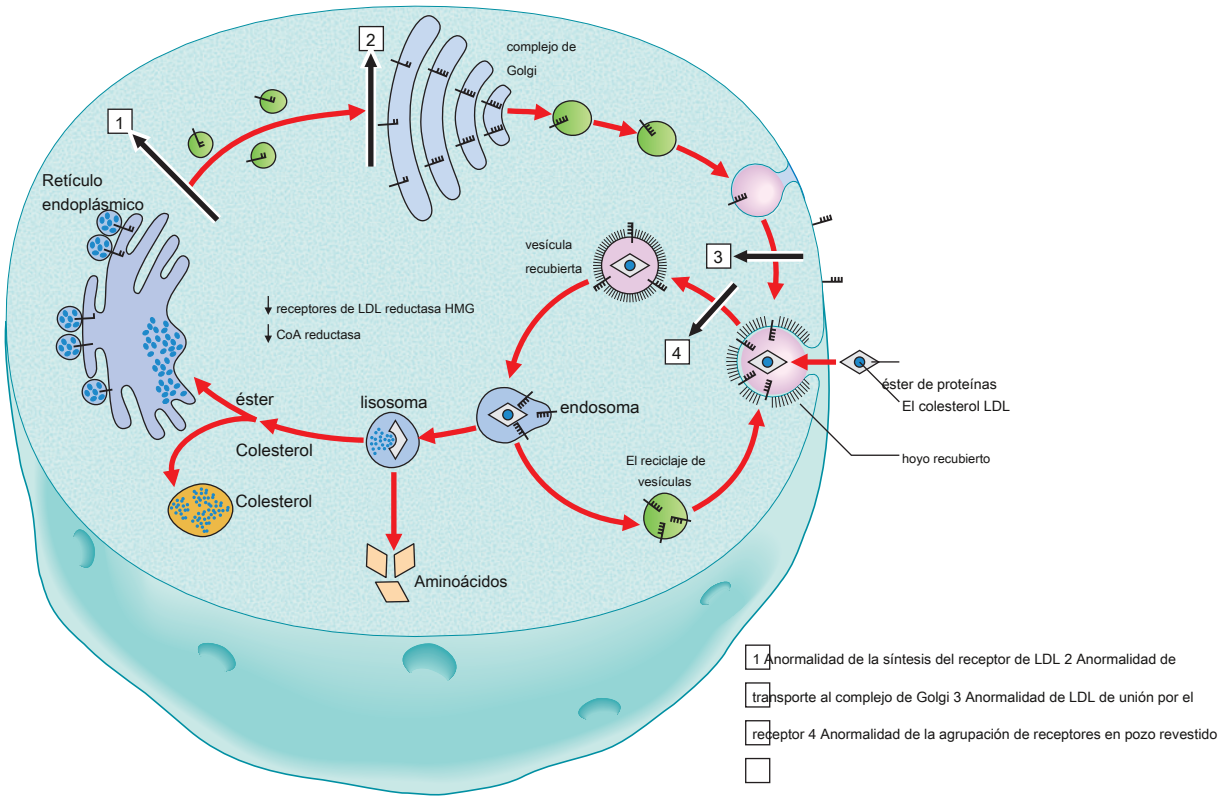


FIGURA 18.9 Etapas en la biosíntesis del colesterol y en el metabolismo de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que indican los tipos de mutación en la hipercolesterolemia familiar. (*Adaptado de Brown MS, Goldstein JL 1986 Una vía mediada por el receptor para la homeostasis del colesterol. Science 232: 34-47).*

Las células normalmente se derivan de colesterol de cualquiera síntesis endógena o la absorción dietética de los receptores de LDL en la superficie celular. los niveles de colesterol intracelular son mantenidos por un sistema de retroalimentación, con el colesterol libre de inhibición de la síntesis del receptor de LDL, así como reducir el nivel de la síntesis de novo endógeno.

Los niveles altos de colesterol en FH son debido a la función deficiente o defectuoso de los receptores de LDL que conducen a mayores niveles de la síntesis del colesterol endógeno. Se han identificado cuatro clases principales de mutación en el receptor de LDL: (1) reduce o biosíntesis defectuosa del receptor; (2) la reducción o el transporte defectuoso del receptor desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi; (3) anormal de unión de LDL por el receptor; y **(4) la internalización anormal de LDL por el receptor (Figura 18.9). Las** mutaciones específicas son más frecuentes en ciertos grupos étnicos a causa de **los efectos fundadores (pag. 87).**

La base del tratamiento es la restricción dietética de la ingesta de colesterol y el tratamiento farmacológico con estatinas " que reducen la síntesis endógena de colesterol mediante la inhibición de la reductasa de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (CoA). Los niveles de colesterol en las familias afectadas son variables y ensayos de lípidos no necesariamente se identifican aquellos con mutaciones. Por lo tanto, existe un interés en la introducción de las pruebas genéticas generalizada, aunque la mayoría de las mutaciones son de sentido erróneo, lo que puede plantear problemas de interpretación.

Trastornos de almacenamiento lisosomal

Además de las IEM en el que un defecto de la enzima conduce a la deficiencia de un metabolito esencial y la acumulación de precursores metabólicos intermedios, hay una serie de trastornos en los que la deficiencia de una enzima lisosomal que participan en la degradación de macromoléculas complejas conduce a su acumulación. Esta acumulación se produce porque las macromoléculas están normalmente en un estado constante de flujo, con un delicado equilibrio entre sus tasas de síntesis y degradación. Los niños nacidos con enfermedades de almacenamiento lisosomal generalmente son normales al principio, pero con el paso del tiempo comienzan un curso de descenso de duración variable debido a la acumulación de uno o más de una variedad o tipo de macromoléculas.

mucopolisacaridosis

Los niños con una de las mucopolisacaridosis (MPSS) presentes con esquelético, vascular o de las pruebas del sistema nervioso central junto con el engrosamiento de los rasgos faciales. Estas características se deben a la acumulación progresiva de polisacáridos sulfatados (también conocido como glicosaminoglicanos) causada por la degradación defectuoso del hidrato de carbono de la cadena lateral de ácido mucopolisacárido.

MPS seis diferentes son reconocidos, en base a las diferencias clínicas y genéticas. Cada tipo MPS específico tiene un patrón característico de la excreción en la orina de la glucosaminoglucanos, dermatán, heparano, queratano, y sulfato de condroitina. investigación bioquímica posterior ha demostrado los diversos tipos que se debe a la deficiencia de diferentes enzimas individuales. Todos, excepto el síndrome de Hunter, que está ligada al cromosoma X, son trastornos autosómicos recesivos.

Síndrome de Hurler (MPS I)

El síndrome de Hurler es el MPS más graves. Los bebés presentes en el primer año con turbidez en la córnea, una curvatura característica

de la columna lumbar y el crecimiento pobre posterior. Se desarrollan pérdida de la audición, rasgos faciales toscos, un agrandamiento del hígado y el bazo, rigidez en las articulaciones, y cambios vertebrales en el segundo año. Estas características progreso junto con el deterioro mental y, finalmente, la muerte a mediados de la adolescencia a partir de una combinación de insuficiencia cardíaca y las infecciones respiratorias.

El diagnóstico de síndrome de Hurler se hizo inicialmente mediante la demostración de la presencia de gránulos metacromáticos en las células (es decir, lisosomas distendido por el material de almacenamiento que es principalmente sulfato de dermatán). El aumento de la excreción urinaria de dermatan y sulfato de heparan se utiliza comúnmente como una prueba de detección, pero la confirmación del diagnóstico implica demostración de la actividad reducida de la hidrolasa lisosomal, α- L-iduronidasa, y análisis de genes directa. Menos graves formas alélicas de síndrome de Hurler, causada por diferentes niveles de residual α- actividad L-iduronidasa, se clasificaron previamente por separado como enfermedad de Scheie (MPS-I S) y la enfermedad de Hurler / Scheie (MPS-I H / S).

Síndrome de Hunter (MPS II)

Los varones con síndrome de Hunter suele estar presente con edades comprendidas entre los 2 y 5 años con pérdida de audición, infecciones recurrentes, diarrea y retraso del crecimiento. Los rasgos faciales son característicos con engrosamiento (Figura 18.10), El hígado y el bazo se agrandan, y se produce la rigidez de las articulaciones. radiografías de columna muestran la forma anormal de las vértebras. deterioro físico y mental progresivo se produce con la muerte por lo general en la adolescencia.

El diagnóstico se confirma por la presencia de cantidades en exceso de sulfato de dermatan y heparan en la orina, deficiente o disminución de la actividad de la sulfatasa sulfato iduronato enzima en suero o las células blancas de la sangre, y análisis de genes directa.

Síndrome de Sanfilippo (MPS III)

síndrome de Sanfilippo es el MPS más comunes. Los individuos afectados presentan en su segundo año con engrosamiento leve de características, cambios esqueléticos, y la pérdida progresiva intelectual con problemas de comportamiento, convulsiones y la muerte en la vida adulta temprana. El diagnóstico se confirma por la presencia de un aumento de heparán urinaria y condroitina excreción sulfato, y la deficiencia de una de las cuatro enzimas implicadas en la degradación de sulfato de heparan: sulfaminidase (MPS-III A), *NORTE*- acetilo- α- D-glucosaminidasa (MPS-III B), acetil-CoA α- glucosaminidase *NORTE*- acetiltransferasa (MPS-III C), o *NORTE*- acetil-glucosamina-6-sulfato sulfatasa (MPS-III D). Los individuos con estos diferentes enzima deficien-

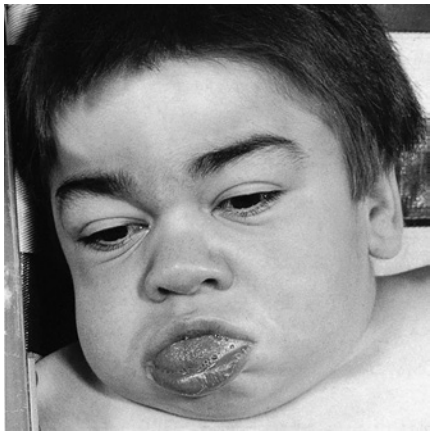


FIGURA 18.10 La cara de un hombre con la mucopolisacaridosis, síndrome de Hunter. (*Por cortesía del Dr. E. Wraith, el Hospital de Niños Royal Manchester, Manchester, Reino Unido).*

cies no se puede distinguir clínicamente. prueba directa de genes no ha demostrado ser muy fiable.

Síndrome de Morquio (MPS IV)

Los niños con síndrome de Morquio presente a los 2 años a 3 años con baja estatura, deformidad torácica, y la curvatura de la columna vertebral (cifoescoliosis). La inteligencia es normal y la supervivencia es a largo plazo, pero hay un riesgo de compresión de la médula espinal de la progresión de la afectación ósea. El diagnóstico se confirma por la presencia de sulfato de queratano en la orina y la deficiencia de cualquiera de galactosamina-6-sulfatasa (MPS-IV A) o

β- galactosidasa (MPS-IV B).

Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)

Este MPS presenta con características de Hurler-como en la primera infancia, incluyendo rasgos faciales toscos, baja estatura con deformidad torácica, cifosis, y la restricción de la movilidad articular. Además, las anormalidades de enturbiamiento y la válvula cardíaca de la córnea desarrollan; la inteligencia es normal. Una forma más leve presenta más adelante con la supervivencia en la edad adulta tardía, en contraste con la forma severa en el que la supervivencia es por lo general sólo a la tercera década. El diagnóstico se confirma por la presencia de un aumento de la excreción de dermatan sulfato y arilsulfatasa B deficiencia urinaria en las células blancas de la sangre o fibroblastos.

Síndrome de Sly (MPS VII)

Este es un MPS extremadamente variables. Presentación oscila entre rasgos esqueléticos que incluyen cifoescoliosis leve y displasia de cadera a grueso rasgos faciales, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, anomalías cardíacas y retraso mental, con la muerte en la infancia o la adolescencia. Aumento urinaria glicosaminoglicanos excreción y β- deficiencia glucuronidasa en el suero, las células blancas de la sangre, o fibroblastos confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de la MPS

El tratamiento de estos trastornos por reemplazo de enzimas (pag. 205) Es un éxito parcial e inevitablemente muy caros. Del mismo modo, el trasplante de médula ósea ha tenido éxito variable, bioquímicamente, y clínicamente en relación con los aspectos del esqueleto y cerebrales de la enfermedad.

Esfingolipidosis

En los Esfingolipidosis, hay una incapacidad para degradar esfingolípido, lo que resulta en la deposición progresiva de lípido o glicolípido, principalmente en el cerebro, el hígado y el bazo. nerviosos centrales resultados de participación en el sistema deterioro mental progresivo, a menudo con convulsiones, que conducen a la muerte en la infancia. Existen al menos 16 tipos diferentes, con deficiencias enzimáticas específicas, Tay-Sachs, Gaucher, leucodistrofia metacromática, Fabry, y enfermedades de Niemann-Pick, siendo el más común.

Enfermedad de Tay-Sachs

Este sphingolipidosis bien conocido tiene una incidencia de aproximadamente 1: 3600 en Judios Ashkenazi (pp. 144-145). Los bebés suelen presentar a los 6 meses de edad con falta de apetito, letargo, y flacidez. regresión en el desarrollo por lo general se hace evidente en la infancia tardía, la alimentación se vuelve cada vez más difícil, y el niño se deteriora progresivamente, con sordera, discapacidad visual, y la espasticidad, que progresa a la rigidez. Muerte

por lo general se produce por la edad de 3 años a partir de la infección respiratoria. se reportan menos grave juvenil, adulto, y formas crónicas.

El diagnóstico se apoya clínicamente por la presencia de una mancha 'rojo cereza' en el centro de la mácula del fondo de ojo. La confirmación bioquímica de la enfermedad de Tay-Sachs es por la demostración de niveles reducidos hexosaminidasa A en suero, células blancas de la sangre o fibroblastos en cultivo, y el análisis de genes directa está disponible. Reducción de hexosaminidasa A la actividad es debido a la deficiencia de la subunidad de la enzima β- hexosaminidasa que conduce a la acumulación de la esfingolípidos GM_2 gangliósidos. Esta deficiencia conduce a una menor actividad de la isoenzima, hexosaminidasa B, haciendo que el otro GM_2 gangliosidosis, enfermedad de Sandhoff, que se presenta con características clínicas similares.

La enfermedad de Gaucher

Esta es la sphingolipidosis más común y, al igual que con TaySachs, es relativamente más frecuente entre los Judios Ashkenazi. Hay dos tipos principales en función de la edad de inicio.

Tipo I, con la aparición en el adulto, es la forma más común y se presenta con episodios febriles, dolor en las extremidades, articulaciones, o el tronco, y una tendencia a fracturas patológicas. El examen clínico revela generalmente hepatoesplenomegalia y las investigaciones muestran anemia leve y cambios radiológicos en las vértebras y los fémures proximales. El sistema nervioso central está a salvo.

En el tipo II, enfermedad de Gaucher infantil, la afectación del sistema nervioso central es una característica importante y presenta a los 3 años a 6 meses con retraso en el crecimiento y hepatoesplenomegalia. A los 6 meses, regresión en el desarrollo y deterioro neurológico se producen con la espasticidad y convulsiones. infecciones pulmonares recurrentes causan la muerte en el segundo año.

El diagnóstico se confirma por la actividad reducida de la enzima glucosilceramida β-glucosidasa en las células blancas de la sangre o fibroblastos cultivados.

El tratamiento en el tipo 1 implica analgesia sintomática, y en ocasiones la esplenectomía para evitar el secuestro de prematuro de las células rojas de la sangre (hiperesplenismo). Los intentos iniciales para el tratamiento de adultos por terapia de reemplazo enzimático se reunieron con poco éxito debido a la dificultad en la obtención de cantidades suficientes de enzima y en la orientación de los sitios apropiados. Sin embargo, la modificación de β- glucosidasa por la adición de manosa 6-fosfato, que se dirige a la enzima a los lisosomas de macrófagos, ha dado lugar a la mitigación de la dramática de los síntomas y la regresión de organomegalia. El tratamiento es caro, y los regímenes de uso de dosis más bajas y métodos alternativos para apuntar la enzima puede ser más racional.

Leucodistrofia metacromática (MLD)

También se conoce como arilsulfatasa Una deficiencia, esta condición hereditaria recesiva es variable, aunque tiende a generar cierto dentro de una familia. Tres formas básicas son reconocidos: tarde-infantil (50-60%), juvenil (20-30%) y adultos (15-20%). Cuanto antes la edad de inicio, el más progresivo de la enfermedad.

los *-Infantil tardía* forma presenta durante el segundo año de vida con debilidad, hipotonía, inestabilidad y caídas, caminar de puntillas, y dificultad para hablar. Neurodesarrollo retrocede, lo que lleva a un aumento del tono, convulsiones y finalmente la postura de descerebración y la falta de conciencia. Se produce la muerte de 3-10 años después de la aparición. los *juvenil* forma comienza entre los 4 años y la pubertad precoz. La presentación es más insidiosa, pero la eventual disminución cognitiva y neurológica se produce de una manera similar pero más lento. La forma adulta, comenzando partir de la pubertad, y en ocasiones hasta la edad adulta, puede presentarse con disminución en el rendimiento, cambios de personalidad, y neurológico progresivo problemas, incluyendo convulsiones. El curso de la enfermedad puede ser alrededor de 30 años.

Enfermedad de Fabry

enfermedad de Fabry es ligada al cromosoma X y debido a la deficiencia de la enzima α- galactosidasa, codificada por el *GLA* gen, lo que resulta en la deposición lisosomal progresiva de globotriaosilceramida en las células y tejidos del cuerpo. La forma severa comienza en la infancia o la adolescencia, con episodios de dolor muy desagradable en las extremidades. A su debido tiempo angioqueratomas cutáneas vasculares se desarrollan, anormalidades sudoración son comunes, y se producen corneal característica y opacidades lenticulares. Hematuria y el deterioro de la función renal que conduce a poner fin a una enfermedad renal puede ocurrir en hombres de 20 años de los años 40. La enfermedad de Fabry es una causa de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) (pag. 290) Y la enfermedad cerebrovascular temprana.

α- galactosidasa es una prueba de rutina en los varones con HCM donde no hay evidencia de transmisión macho-macho. Algunas mujeres heterocigotas desarrollan síntomas más leves y una edad de inicio más tardía que sus homólogos masculinos.

Niemann-Pick Enfermedad

Los bebés con enfermedad de Niemann-Pick presente con retraso en el desarrollo y hepatomegalia, y una mancha de color rojo cereza se pueden encontrar en su mácula. regresión en el desarrollo progresa rápidamente hacia el final del primer año, con la muerte a los 4 años de edad. Un hallazgo característico es la presencia de lo que se llaman células espumosas en la médula ósea a partir de la acumulación de esfingomielina. La confirmación del diagnóstico es mediante la demostración de la deficiencia de la enzima esfingomielinasa. Una forma menos grave sin afectación neurológica ha sido reportado. Al igual que con las enfermedades de Tay-Sachs y Gaucher, es más común en los Judios Ashkenazi de Europa oriental.

Trastornos en el metabolismo de las purinas, pirimidinas, y nucleótidos

Trastornos del Metabolismo de Purina

La gota primaria idiopática

La gota es el trastorno clásico de metabolismo de las purinas anormal. dolor en las articulaciones, hinchazón y sensibilidad son el resultado de la respuesta inflamatoria del cuerpo a los depósitos de cristales de una sal de ácido úrico. De hecho, sólo una minoría de personas con esta enfermedad tienen un EIM. La causa en la mayoría de los casos resulta de una combinación de factores genéticos y ambientales; Sin embargo, siempre es importante considerar los trastornos que pueden resultar en un aumento de la cifra de negocios de purinas (por ejemplo, un tumor maligno, tales como la leucemia) o reducción de la secreción de los metabolitos (por ejemplo, insuficiencia renal) como una posible causa subyacente precipitante.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Este es un trastorno en particular la desactivación del metabolismo de purina, sigue la herencia ligada al cromosoma X, y es debido a la deficiencia de la guanina fosforribosiltransferasa enzima hipoxantina, que resulta en aumento de los niveles de fosforribosilpirofosfato. Este último es normalmente un producto químico limitante de la velocidad en la síntesis de purinas. Las cantidades excesivas conducen a un aumento de la tasa de la síntesis de purina y la acumulación de ácido úrico y algunos de sus precursores metabólicos. El efecto principal es neurológica, con movimientos incontrolados, espasticidad, retraso mental, y compulsiva automutilación. Aunque los fármacos tales como alopurinol, que inhiben la formación de ácido úrico, pueden disminuir los niveles de ácido úrico, ninguno es muy satisfactoria.

La adenosina deaminasa Deficiencia

Aproximadamente la mitad de todos los niños con la forma autosómica recesiva de inmunodeficiencia combinada severa con B- alteración de la función de células T (pag. 173) Tienen deficiencia de la enzima adenosina desaminasa. La presentación es en la infancia con las infecciones virales y bacterianas recurrentes que, si no se trata, pronto causan la muerte por infección generalizada. El diagnóstico se confirma por la actividad de la adenosina desaminasa de glóbulos rojos deficiente. Trasplante de médula ósea ha sido un éxito, incluso para el feto en el útero.

Purina nucleósido fosforilasa Deficiencia

Una proporción de niños susceptibles a grave, recurrente, e infecciones virales potencialmente fatales con aislados función de las células T deteriorada se ha demostrado que tienen una deficiencia de la purina nucleósido fosforilasa enzima. El tratamiento con células rojas de la sangre irradiados puede resultar en una mejora temporal en la función inmune.

Trastornos del metabolismo de nucleótidos de pirimidina y

Dentro de este grupo de trastornos que afectan el metabolismo de la pirimidina y el metabolismo de nucleótidos son más raros. El grupo pirimidina incluye aciduria orótico, y el grupo de nucleótidos incluye el síndrome de Aicardi-Goutières.

aciduria orótico

En aciduria orótico, después de herencia autosómica recesiva, un cierto grado de discapacidad de aprendizaje se produce además de la anemia megaloblástica, con hipocrómicos eritrocitos, microcíticos circulantes que no responden a la vitamina B12 y ácido fólico. cantidades sustanciales de ácido orótico están presentes en la orina. Los problemas suelen responder a la terapia de reemplazo de pirimidina, y por lo tanto la mayoría de los casos tienen un buen pronóstico. Algunos casos tienen características adicionales, incluyendo inmunodeficiencias congénitas y malformaciones.

Trastornos de porfirina hemo y Metabolismo

Hay varios trastornos diferentes de metabolismo de la porfirina que son de una deficiencia de enzimas en la ruta biosintética del grupo que contiene hierro en la hemoglobina hemo (ver capítulo 12) (Figura 18.11). Todos siguen la herencia autosómica dominante, con la excepción de la porfiria eritropoyética congénita autosómica recesiva. Esto es porque las enzimas son limitante de la velocidad (pag. 20), Por lo que los resultados de la haploinsuficiencia de la enfermedad clínica.

Los diferentes tipos de porfiria se asocian de forma variable con afectación neurológica o visceral y fotosensibilidad cutánea de una acumulación de los diferentes precursores de porfirina en esos órganos. Las porfirias se dividen en dos tipos dependiendo de si el exceso de producción de porfirinas se produce predominantemente en el hígado o en el sistema eritropoyética.

Las porfirias hepáticas

La porfiria aguda intermitente

porfiria intermitente aguda se caracteriza por ataques de dolor abdominal, debilidad, vómitos y trastornos mentales en la forma de confusión, trastorno emocional, o alucinaciones. Incluso se puede producir el coma, y las mujeres están más afectados que hombres, con síntomas a veces asociados con el ciclo menstrual. Los ataques también se pueden precipitar por la administración de ciertos medicamentos, como los esteroides exógenos, anticonvulsivos y barbitúricos. Es causada por una deficiencia parcial de la enzima uroporfirinógeno I sintasa conduce a aumento de la excreción de la porfirina precursores porfobilinógeno y δ- ácido aminolevulínico en la orina. prueba directa de genes está disponible.

hereditaria Coproporfiria

En coproporfiria hereditaria, una afección relacionada también hereda como un rasgo dominante, hay deficiencia parcial de la coproporfirinógeno enzima oxidasa. El trastorno es clínicamente indistinguible de la porfiria intermitente aguda, aunque aproximadamente un tercio de las personas afectadas también tienen fotosensibilidad de la piel.

porfiria variegata

Las personas con esta forma de porfiria, particularmente frecuente en los afrikaners de Sudáfrica (pag. 66), Tienen fotosensibilidad cutánea variable, con características neurológicas y viscerales, que también pueden ser provocados por las drogas. El aumento de la excreción fecal de los precursores de porfirina protoporfirina y co-proporphyrin se puede demostrar y el trastorno se ha demostrado que debido a la deficiencia de la enzima protoporfirinógeno oxidasa.

Las porfirias eritropoyética

La porfiria eritropoyética congénita

La característica principal de la porfiria eritropoyética congénita es una fotosensibilidad extrema con ampollas en la piel, lo que las cicatrices extensas, en la medida en que las personas más afectadas son incapaces de salir a la luz del día normal. Además, muchos tienen una anemia hemolítica que requiere transfusión de sangre regulares y con frecuencia esplenectomía. Los individuos afectados tienen decoloración de color marrón rojizo de los dientes, que muestran fluorescencia roja bajo la luz ultravioleta. Congénita porfiria eritropoyética es debido a la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno III sintasa.

eritropoyética Protoporfiria

protoporfiria eritropoyética es de una deficiencia de la enzima ferroquelatasa, que es responsable de la inserción de hierro ferroso en el precursor de porfirina para formar hemo. Las personas afectadas tienen fotosensibilidad y algunas veces desarrollan enfermedad hepática crónica. El tratamiento exitoso de la fotosensibilidad se ha reportado con β- caroteno.

Trastornos en el metabolismo de los oligoelementos y Metales

Dentro de este grupo hay muchas entidades poco frecuentes pero que se centran en los trastornos relacionados con el cobre, hierro y zinc.

Trastornos del metabolismo del cobre

Hay dos IEM distintas que implican el metabolismo del cobre: la enfermedad de Menkes y la enfermedad de Wilson.

La enfermedad de Menkes

La enfermedad de Menkes es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X en la que afectó a los hombres presentes en los primeros meses de vida con dificultades de alimentación, vómitos y aumento de peso. Posteriormente, hipotonía, convulsiones y deterioro neurológico progresivo sobrevienen, la muerte por infección respiratoria recurrente que ocurre generalmente por la edad de 3 años. Una característica

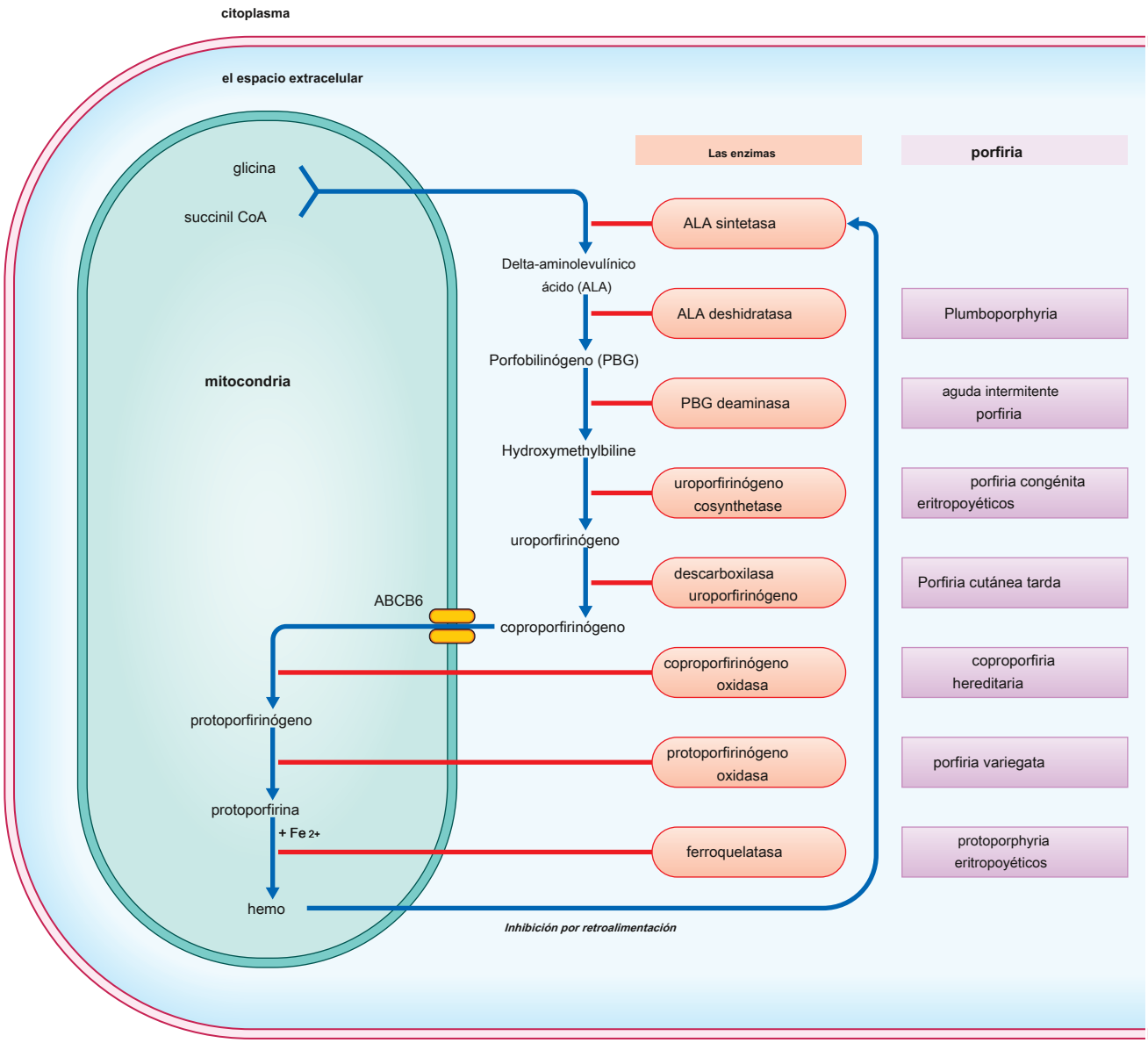


FIGURA 18.11 La ruta biosintética porhyrin hemo, destacando las enzimas que participan en las diversas formas diferentes de porfiria.

característica es el pelo, que carece de pigmento, es rizado, y es frágil. Esto se observó para asemejarse a la lana de sufrimiento ovejas de la deficiencia de cobre. los niveles de cobre y ceruloplasmina sérica son muy bajos. Clonación del gen para la enfermedad de Menkes fue facilitado a través de una mujer afectada con una translocación X-autosoma (pag. 73) Y revelado a código para una proteína de transporte de cationes ATPasa para el cobre. Los regímenes de tratamiento con diferentes fuentes de cobre exógenos han tenido un beneficio limitado hasta la fecha.

Enfermedad de Wilson

enfermedad de Wilson autosómica recesiva se presenta comúnmente en la infancia o en la adolescencia temprana con los ajustes y hallazgos neurológicos anormales, incluyendo el deterioro de la coordinación, movimientos involuntarios, el tono anormal, disartria, disfagia, y cambios en el comportamiento o alteraciones psiquiátricas franca. El examen clínico puede revelar 'anillos de Kayser-Fleischer', que son collaretes marrón o verdoso de oro en los márgenes de la córnea.

Investigación puede revelar la presencia de la función hepática anormal, que progresa a cirrosis.

Los altos niveles de cobre en el hígado, disminución de las concentraciones séricas de la ceruloplasmina proteína de transporte de cobre, y los resultados anormales de la prueba de carga de cobre son sugestivos del diagnóstico. El gen para la enfermedad de Wilson se clonó en la base de la homología esperada para el gen de Menkes, y el producto génico se ha demostrado que es una proteína de transporte de cationes ATPasa implicada en la transferencia de cobre a partir de los hepatocitos para el sistema colector biliar. Mejora de las características neurológicas se puede lograr utilizando los agentes quelantes tales como D-penicilamina.

Trastornos del metabolismo del hierro

La hemocromatosis

La hemocromatosis es un trastorno común del metabolismo del hierro que resulta en la acumulación de hierro. El hígado es el más

comúnmente tejido dañado, con la deposición de hierro que conduce a la cirrosis e insuficiencia hepática. Los pacientes están en mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Otros órganos que pueden verse afectados incluyen el páncreas, el corazón, la glándula pituitaria, la piel y las articulaciones. La sobrecarga de hierro se trata fácilmente mediante sangrías, y esto es muy eficaz en la reducción de la morbilidad y la mortalidad. La proporción de varones afectados a las hembras es de 5: 1, y la enfermedad está infradiagnosticada en la población general, pero sobrediagnosticado en pacientes con sobrecarga de hierro secundaria.

los *HFE* gen está cerca de la región HLA en el cromosoma 6p21. Entre el 85% y el 100% (según la población) de los individuos afectados son homocigotos para la *C282Y* variante, y la frecuencia portadora en el norte de Europa es de aproximadamente 1 en 10. La variante *H63D* es más común en la población general, y homocigosis se asocia con sólo un modesto aumento en el riesgo (aproximadamente cuatro veces) de la hemocromatosis. heterocigosidad Compuesto para *C282Y* y *H63D* está asociada con penetrancia de sólo reducida 1% se cree propensos a desarrollar síntomas. homocigosis para *C282Y* fue pensado para conferir un alto riesgo de hemocromatosis, lo que sugiere que la detección población sería útil ya que la sobrecarga de hierro se trata fácilmente. Sin embargo, los estudios basados en la población han sugerido que la penetrancia puede ser tan bajo como 1%.

La hemocromatosis es un trastorno genéticamente heterogéneo con mutaciones también reportados en el receptor de la transferrina 2 (*TFR2)* gen y el *SLC40A1* gen que codifica la ferroportina. Además de la forma adulta de aparición recesiva común, hay una forma juvenil rara con sobrecarga de hierro y la insuficiencia de órganos antes de la edad de 30 años, que es letal si no se trata. La hemocromatosis neonatal es grave y, a menudo, de etiología desconocida.

Trastornos del metabolismo de zinc

acrodermatitis enteropática

La deficiencia de zinc ha sido reconocida como la causa de este trastorno que se presenta en la infancia con la dermatitis, diarrea y retraso en el desarrollo. La alopecia del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas es habitual, con las lesiones de la piel siendo bullosa. La condición está predispuesto por mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el *SLC39A4* gen, que codifica una proteína transmembrana que facilita la absorción de zinc. Afortunadamente es una de las IEM tratables, lo que requiere complementos de cinc de toda la vida.

Trastornos peroxisomales

Los peroxisomas son orgánulos subcelulares unidos por una sola membrana lipídica bicapa presente en todas las células; que son especialmente abundantes en el hígado y las células del parénquima renal. La matriz orgánulo contiene más de 40 enzimas que llevan a cabo una serie de reacciones implicadas en la oxidación de ácidos grasos y biosíntesis de colesterol interactuar con vías metabólicas fuera de los peroxisomas. Las enzimas de la matriz peroxisomal se sintetizan sobre los polirribosomas, entran en el citosol y se transfieren a los peroxisomas.

Estos trastornos se dividen en los que afectan a la biogénesis de peroxisomas, como el síndrome de Zellweger, en el que hay un número de peroxisomas severamente reducida en todas las células, los defectos en la oxidación, tales como la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, y la condrodisplasia punctata se incluye aquí.

Síndrome de Zellweger

Los recién nacidos con síndrome de Zellweger se presentan con hipotonía y debilidad y tienen ligeramente faciales dismórficos

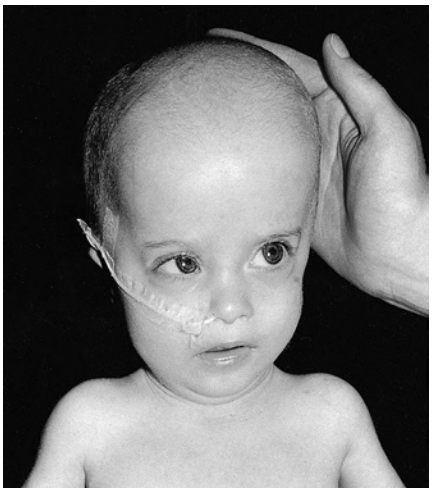


FIGURA 18.12 La cara de un niño con síndrome de Zellweger mostrando una frente prominente.

caracteristicas (Figura 18.12), Que consta de un frente prominente y una gran fontanela anterior ('punto blando'). También pueden tener cataratas y un agrandamiento del hígado. Por lo general, van a tener ataques con regresión en el desarrollo y por lo general mueren por 1 año de edad. Investigaciones pueden revelar quistes renales y calcificación anormal en los extremos de crecimiento cartilaginosos de los huesos largos (Figura 18.13). Hay un rango de gravedad de este trastorno, con diferentes diagnósticos clínicos que se les da a los tipos menos graves. El diagnóstico se puede confirmar por niveles elevados de ácidos grasos de cadena larga en plasma. Es genéticamente heterogénea, debido a uno cualquiera de varios genes cruciales para la biogénesis de peroxisomas.

No es habitual que los IEM para dar lugar a un síndrome dismórfico, pero otro es el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (pag. 107), Un error innato de la biosíntesis de colesterol a partir de una mutación en el esterol delta-7-reductasa (*DHCR7)* gen, así como algunos de los grupos MPS (pag. 263).

Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Los hombres con la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X trastorno (ALD) clásicamente presentes en la infancia tardía con el rendimiento escolar deteriorando, aunque presentación puede ocurrir a cualquier edad y mujeres portadoras veces puede desarrollar síntomas; de vez en cuando, no hay síntomas. Algunos machos presentes en la vida adulta con características neurológicas menos graves y la insuficiencia suprarrenal, los llamados Adrenomieloneuropatía. ALD se ha demostrado que se asocia con una deficiencia de la enzima muy de cadena larga de ácido graso CoA sintasa, pero es secundario a la deficiencia de una proteína de membrana peroxisomal, debido a la mutación en el *ABCD1* gene.

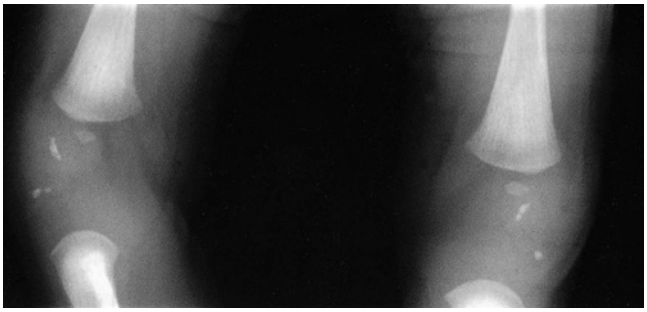


FIGURA 18.13 Radiografía de la rodilla de un recién nacido con el síndrome de Zellweger que muestra calcificación puntiforme anormal de las epífisis del fémur distal.

Tratamiento de ALD con una dieta que utiliza un aceite con bajos niveles de ácidos muy-'Lorenzo grasos de cadena larga de oil'-ha demostrado ser decepcionantes.

Rizomélico Chondrodysplasia Punctata

'Condrodisplasia punctata' describe la característica radiológica particular de punteado ósea, o calcificaciones puntiformes, por lo general alrededor de las articulaciones, en el período neonatal temprano, y hay una variedad de causas. Rizomélica condrodisplasia punctata tipo 1 (RCDP1), sin embargo, es una entidad específica y un trastorno de biogénesis de peroxisomas. El húmero proximal y, a veces fémur son relativamente cortos (rizomelia), y hendiduras coronales se producen en los cuerpos vertebrales. Las cataratas suelen estar presentes en el nacimiento o aparecen poco después. deficiencia en el crecimiento se produce, la discapacidad intelectual es grave y convulsiones generalmente se desarrollan. La mayoría de los niños sucumben a los 10 años, algunos mucho antes. Una forma más leve se produce, a menudo consiste en cataratas congénitas, problemas esqueléticos mínimos y discapacidad intelectual mucho menos grave. bioquímicamente, plasmalógenos son deficientes en las células rojas de la sangre, el ácido fitánico está elevada en plasma, y los ácidos grasos de cadena muy larga son normales. El único gen mutado asociado con RCDP1 es *PEX7,* que codifica el receptor para un subconjunto de enzimas de la matriz peroxisomal.

Trastornos de los ácidos grasos y el metabolismo del cuerpo cetona

Este grupo de trastornos incluye los diversos defectos en el transporte de carnitina y el ciclo de carnitina. El ciclo de la carnitina es una vía bioquímica requerido para el transporte de ácidos grasos de cadena larga en la matriz mitocondrial, y las de menos de 10 carbonos de longitud se activa entonces para formar ésteres de acil-CoA reductasa. El ciclo de la carnitina es una parte de la vía de mitocondrial

β- oxidación que juega un papel importante en la producción de energía, especialmente durante los períodos de ayuno. La deficiencia de carnitina es una característica secundaria de la β- trastornos de la oxidación, con la excepción de que el defecto de transporte carnitina donde es primaria, y esta condición rara responde de manera espectacular al reemplazo de carnitina. Los trastornos de la oxidación de ácidos grasos más comunes se describen-las condiciones debido a las enzimas que defectuosos 'acilo de cadena CoA deshidrogenasa' puede ser ampliamente agrupan bajo trastornos de la función mitocondrial.

Trastornos de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos

Cadena Media de la acil-CoA deshidrogenasa (MCAD) Deficiencia

La deficiencia de MCAD es la más común de este grupo de trastornos, que presenta más frecuentemente como hipoglucemia hipocetósica episódica provocada por el ayuno. El inicio se produce a menudo en los primeros 2 años de vida y, trágicamente, es en ocasiones mortales, similar al síndrome de muerte súbita del lactante. Gestión se basa en mantener una ingesta calórica adecuada y evitar el ayuno, que puede ser un reto en los niños pequeños con enfermedades intercurrentes. Un trastorno autosómico recesivo, 90% de los alelos resultan de un único punto de mutación, y cribado de la población neonatal ahora es de rutina en muchos países.

De cadena larga y de cadena corta Acil-CoA y de larga cadena de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de Deficiencias

Estas condiciones raros, también autosómico recesivo, presente temprano en la vida con una combinación variable de características del esqueleto y cardiomiopatía, disfunción hepatocelular con hepatomegalia, y encefalopatía. Tratamiento gira alrededor de mantenimiento y evitar el ayuno nutricional, pero no es muy gratificante en deficiencias de acil-CoA de cadena corta.

Multiple acil CoA deshidrogenasa deficiencia, *o* Aciduria glutárica II

Tipo II aciduria glutárica es variable, con dos formas severas tener inicio neonatal, incluyendo una de estas anomalías urogenitales. En ambos tipos graves, hipotonía, hepatomegalia, acidosis metabólica, hipoglucemia y hipocetósica producirse. La forma de aparición tardía puede presentar en la primera infancia, en lugar del período neonatal, retraso del crecimiento, acidosis metabólica, hipoglucemia, y encefalopatía. El tratamiento de las formas graves es de apoyo solamente, sino en la forma más leve de riboflavina, carnitina, y las dietas bajas en proteínas y grasas han tenido más éxito.

Trastornos del metabolismo energético

Este amplio grupo de condiciones incluye los diversos trastornos que afectan el complejo piruvato deshidrogenasa, que incluye una forma ligada al cromosoma X, así como las vastas e importantes trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Trastornos mitocondriales de la cadena respiratoria

enfermedad mitocondrial se identificó por primera vez en 1962 en un paciente cuyas mitocondrias mostraron anormalidades estructurales y la pérdida de acoplamiento entre la oxidación y la fosforilación, aunque no fue hasta 20 años más tarde que la relevancia de ADN mitocondrial mutado (ADNmt) a la enfermedad humana comenzó a ser apreciado. El pequeño ADNmt de doble cadena circular (ver
Figura 2.7 , pag. 14) Contiene genes que codifican para los ARN de ARN ribosómico (ARNr) de producción y varios de transferencia (ARNt) requeridos para la biosíntesis de proteína mitocondrial, así como algunas de las proteínas implicadas en el transporte de electrones. Hay 5523 codones y un total de 37 productos génicos. Guanina y citosina nucleótidos se distribuyen de forma asimétrica entre las dos hebras-el ADNmt hebra ricas en guanina ser llamado la cadena pesada (H) y la hebra citosina ricos en la luz (L). La replicación y la transcripción está controlada por una secuencia de 1122 pb del ADNmt conocido como el bucle de desplazamiento (bucle D). La fosforilación oxidativa (OXPHOS) es el proceso bioquímico responsable de generar gran parte de la ATP requerido para la energía celular. El proceso está mediado por cinco enzima intramitocondrial complejos, conoce como complejos de I-V, y el ADN mitocondrial codifica 13 subunidades OXPHOS, 22 tRNAs, y dos rRNAs.

Los 'complejos' están bien llamada (Figura 18.14). Análisis del complejo I, por ejemplo, ha revelado aproximadamente 45 subunidades diferentes hasta el momento-38 codificada en el núcleo y siete mitocondrial codificada subunidades mutaciones en cualquiera de los cuales pueden causar el trastorno. mayoría de los individuos afectados tienen un fenotipo de Leber neuropatía óptica hereditaria (LHON) o el síndrome de Leigh. V Complex comprende 12 o 13 subunidades, de las cuales dos, ATPasa 6 y 8, están codificadas por el ADNmt. la actividad máxima de V complejo parece requerir vinculación estrecha con cardiolipina (ver síndrome de Barth, pag. 260), Codificada por el ADN nuclear. Debido a que la mayoría de las proteínas mitocondriales, incluyendo subunidades implicadas en el transporte de electrones, son codificadas por genes nucleares, éstos más a menudo siguen herencia autosómica recesiva, pero formas autosómicas dominantes y ligados al cromosoma X también se producen. Como con otros autosómicos recesivos metabólica enfermedades, trastornos

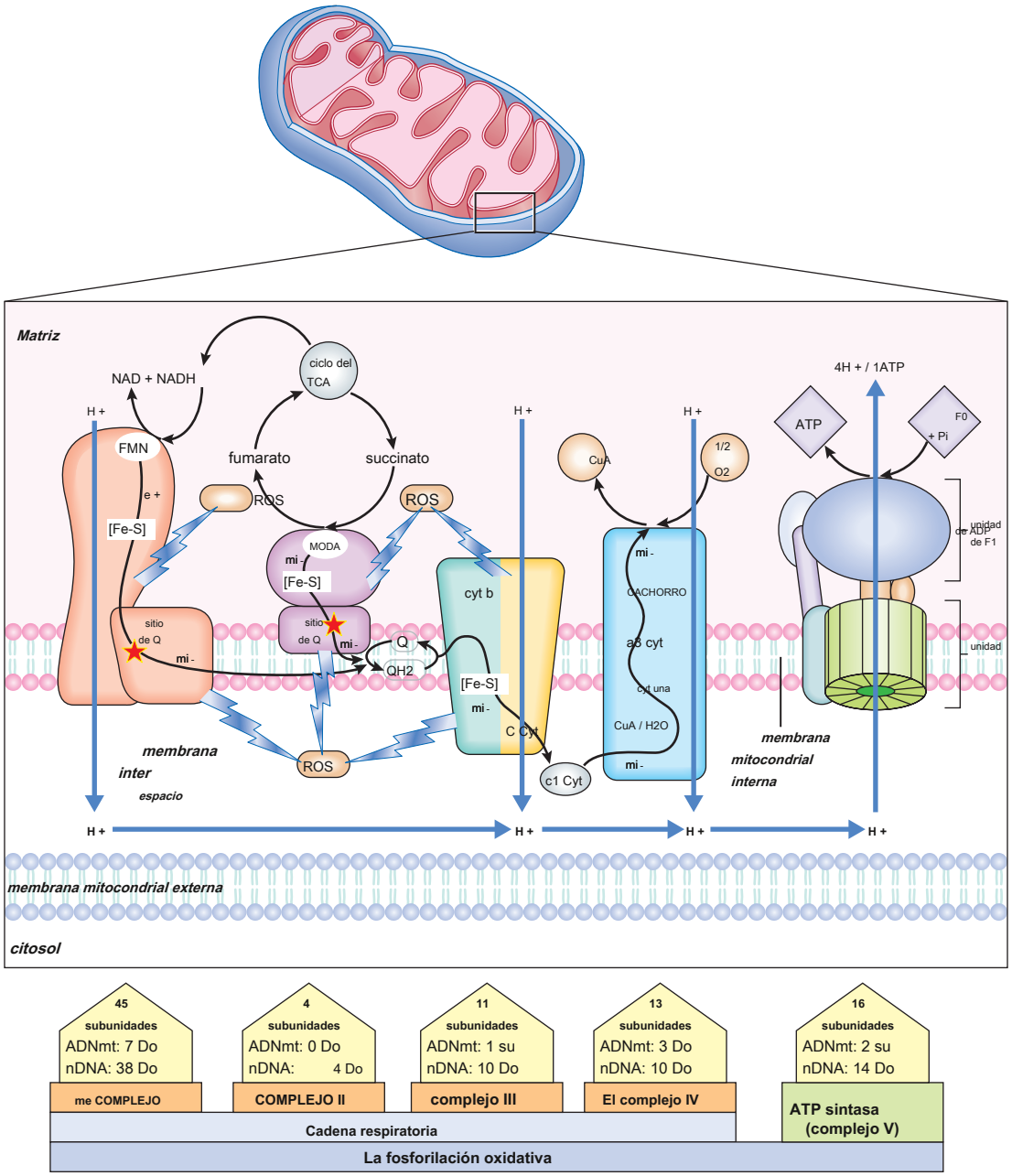


FIGURA 18.14 Representación de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y el sistema de la fosforilación oxidativa. Los cuatro complejos de la cadena respiratoria y la ATP sintasa (complejo V) se esquematizan y las vías de electrones / protones a lo largo de estos complejos se indican. ROS, especies reactivas de oxígeno; TCA, tricarboxílico (cítrico) ciclo del ácido.

como resultado de mutaciones en estos genes tienden a reproducirse cierto. Sin embargo, los trastornos que resultan de mutaciones en el ADNmt son extremadamente variables debido al fenómeno de heteroplasmia (ver Figura 6.30 , pag. 81). Las características clínicas son principalmente una combinación de signos-encefalopatía neurológicos, demencia, ataxia, distonía, neuropatía y convulsiones-y myopathic signos-hipotonía, debilidad, y cardiomiopatía con defectos de conducción. Otros síntomas y signos pueden incluir sordera, la diabetes mellitus, la pigmentación de la retina, y se pueden producir acidosis. Las manifestaciones clínicas son tan variables que un citopatía mitocondrial se debe considerar como una posibilidad a cualquier edad cuando la enfermedad actual tiene un componente neurológico o myopathic. Varias entidades clínicas distintas han sido determinados y, aunque algunos de ellos se superponen considerablemente, hay un grado de correlación genotipo-fenotipo.

Epilepsia mioclónica y la enfermedad de fibra rojas rasgadas (MERRF)

MERRF enfermedad fue descrita por primera vez en 1973 y llamada así porque la tinción de tricrómico de Gomori del músculo reveló depósitos anormales de las mitocondrias como 'rojo desigual'. En 1988 se determinó que la condición se hereda por vía materna. El cuadro clásico es de la epilepsia mioclónica progresiva, miopatía, y la demencia lentamente progresiva. Atrofia óptica se presenta con frecuencia y el electroencefalograma es característicamente anormal. El examen post-mortem del cerebro revela generalizada

neurodegeneración. En 1990 se informó de que MERRF resulta de una mutación puntual en el gen de la lisina ARNt.

Encefalopatía Mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS)

En primer lugar delineado en 1984, esta condición extremadamente variable es ahora reconocido como uno de los trastornos mitocondriales más comunes. La estatura baja puede ser una característica, pero es episodios tipo ictus que marcan este trastorno en particular, aunque estos episodios no necesariamente se producen en todos los miembros de la familia afectados. Cuando ocurren, pueden manifestarse como vómitos, dolor de cabeza o alteraciones visuales, y en ocasiones dar lugar a hemiplejía transitoria o hemianopsia. Una característica de presentación común de MELAS es diabetes mellitus tipo 2, y una pérdida de audición neurosensorial también puede ocurrir (descrito como diabetes de herencia materna y sordera). Estas características clínicas últimos están asociados con la mutación más común, un A> G sustitución en el nucleótido

m.3243, que afecta a tRNA leucina UUR. Esto se encuentra en aproximadamente el 80% de los pacientes, seguido de una T> transición C en el nucleótido m.3271, afectando también leucina tRNA UUR.

La neurodegeneración, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP)

La característica de presentación temprana es la ceguera nocturna, que puede ser seguido años después por síntomas neurológicos. La demencia puede ocurrir en pacientes de mayor edad, pero puede presentar convulsiones en casi ninguno de los pacientes de edad más jóvenes y muestran retraso en el desarrollo. La mayoría de los casos se debe a una única mutación-la T> sustitución G en el nucleótido m.8993, que se produce en la región codificante de la subunidad 6 de ATPasa. Este cambio se refiere a menudo como la mutación NARP.

Enfermedad de Leigh

Esta condición se caracteriza por su neuropatología, que consiste en lesiones espongiformes típicos de los ganglios basales, tálamo, sustancia negra, y el tronco cerebral tegmental. En su forma más grave, la muerte se produce en la infancia o niñez temprana, y fue en un paciente de tal manera que la mutación m.8993T> G NARP fue identificado por primera vez. En efecto, por lo tanto, una forma de enfermedad de Leigh es simplemente una forma grave de NARP, y una mayor proporción de ADNmt mutante se ha informado en estos casos. Sin embargo, la variabilidad es más marcada a veces y el autor conoce una familia en la que una madre, cuya hija murió en la primera infancia, se encontró que tienen niveles bajos de la mutación 8993 y su único síntoma era lenta recuperación de la anestesia general.

La misma o muy similar patología, y un curso clínico similar, ahora ha sido descrita en pacientes con diferentes defectos moleculares. citocromo *do* deficiencia ha sido reportada en un número de pacientes y algunos de ellos han demostrado que tienen mutaciones en *SURF1,* un gen nuclear. Estos casos siguen herencia autosómica recesiva. por lo tanto, la enfermedad de Leigh es genéticamente heterogénea, incluyendo una forma ligada al cromosoma X (*NDUFA1* gene).

Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON)

LHON fue la primera enfermedad humana que se muestra el resultado de una mutación puntual ADNmt; cerca de 18 mutaciones diferentes tienen ahora ha descrito. La mutación más común se produce en el nucleótido m.11,778 (*MTND4),* que representa hasta un 70% de los casos en Europa y más del 90% de los casos en Japón. Se presenta con aguda o subaguda, pérdida de agudeza visual central y sin dolor, que se produce normalmente entre 12 y 30 años de edad. Los varones en las genealogías afectadas son mucho más propensos a desarrollar pérdida de la visión que las mujeres. En algunos linajes LHON, se producen problemas neurológicos adicionales.

Diagnóstico Prenatal de errores innatos del metabolismo

Para la mayoría de los errores innatos del metabolismo en el cual un producto de gen anormal o deficiente puede ser identificado, el diagnóstico prenatal es posible. El análisis bioquímico de amniocitos cultivados obtenidos a amniocentesis mediados de trimestre es posible, pero ha dado paso a la prueba anterior utilizando vellosidades coriónicas directa o cultivados (CV), que permite un diagnóstico a ser hecha por gestación 12 a 14 semanas (pag. 305). Para muchas condiciones un análisis bioquímico en el tejido CV cultivada es la prueba apropiada pero, cada vez más, el análisis de mutación directo ha reemplazado el análisis bioquímico. Esto evita el retraso inherente de cultivo CV tejido y es de particular valor para los errores congénitos para los que no está claramente indicada la base bioquímica, o donde la enzima no se expresa en amniocitos o CV.

El diagnóstico prenatal de trastornos mitocondriales de las mutaciones del ADN mitocondrial presenta dificultades particulares debido al problema de heteroplasmia y la imposibilidad de predecir el resultado para cualquier resultado obtenido, ya sea positivo o negativo para la mutación en cuestión. Esto presenta problemas de orientación desafiante y también plantea la consideración de otras opciones reproductivas, tales como la donación de óvulos. La posibilidad de mitocondrias donados utilizando tecnología de transferencia nuclear se está convirtiendo en una realidad (ver capítulo 20).

OTRAS LECTURAS

Applegarth, DA, Toone, JR, Lowry, RB, 2000. La incidencia de los errores innatos del metabolismo en Columbia Británica, 1969-1996. Pediatría 105, e10.

Un estudio de la población de los IEM, que proporciona buenos datos epidemiológicos.

Garrod, AE, 1908. Los errores congénitos del metabolismo. The Lancet ii, 1-7, 73-79, 142-148, 214-220.

Informes de los primeros errores innatos del metabolismo.

Nyhan, WL, Ozand, PT, 1998. Atlas de enfermedades metabólicas. Chapman & Hall, Londres.

Un texto detallado, pero muy fácil de leer y lleno de excelentes ilustraciones e imágenes clínicas.

Rimoin, DL, Connor, JM, Pyeritz, RE, Korf, Br, 2001. Principios y práctica de la genética médica, cuarta ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.

La sección sobre trastornos metabólicos incluye 13 capítulos que cubren en detalle sucinta los diversos grupos de trastornos metabólicos.

Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS, Valle, D., 2001. El metabólica y bases moleculares de la enfermedad hereditaria, octava ed. McGraw Hill, Nueva York.

Un enorme multi-autor de tres volúmenes integral detallados sobre los IEM. Esto se ha convertido: El metabólico en línea y bases moleculares de la enfermedad hereditaria. David Valle (Editor en Jefe), y otros
http://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookid=971

ELEMENTOS

1 procesos metabólicos en todas las especies se encuentran en etapas, cada una
siendo controlado por una enzima particular que es el producto de un gen específico, que conduce a la un gen-un concepto enzima.

2 Un bloque en una vía metabólica se traduce en la acumulación
de intermediarios metabólicos y / o una deficiencia de la del producto final de la vía metabólica que se trate, un denominado error innato del metabolismo.

3 La mayoría de los errores innatos del metabolismo son
heredado como rasgos recesivos autosómicos recesivos o ligada al X.
Unos pocos se heredan como trastornos dominantes autosómicos que implican enzimas limitantes de la velocidad, receptores de superficie celular, o enzimas multiméricas a través de la haploinsuficiencia o mutaciones negativas dominantes.

4 Un número de los errores innatos del metabolismo puede ser
tamizados en el período neonatal y tratado con éxito por la restricción dietética o de suplementos.

5 El diagnóstico prenatal de muchos de los errores innatos del
metabolismo es posible, por métodos bioquímicos convencionales o análisis de mutación directo.

C apítulo 1 9

Trastornos de la corriente principal monogénicas

Más de 10.000 de un solo gen, o monogénica, se conocen los rasgos y trastornos. La mayoría son individualmente raras, pero en conjunto afectan a entre el 1% y el 2% de la población general en un momento dado. La gestión de diagnóstico, investigación y familiares de estos trastornos presentan el reto carga de trabajo importante en la genética clínica. Muchas enfermedades monogénicas raras o poco comunes han sido cubiertos en otros capítulos, por ejemplo, 6 , 9 , 12 , 13 y 14 , Pero aquí se intenta una visión general de las condiciones que son tradicionalmente más conocido por los médicos en la medicina convencional. Para muchos de ellos, como con enfermedades raras, se han producido importantes avances genéticos y clínicos en los últimos tiempos.

Desórdenes neurológicos

adulto inicio heredado trastornos neurológicos se han prestado a la investigación genética en virtud del hecho de que las grandes familias afectadas, con la aptitud biológica normal, se encuentran a menudo, lo que facilita en gran medida el éxito de análisis de ligamiento y la posterior identificación en muchos genes de estos trastornos fueron de los primeros en ceder sus secretos en la era de la genética molecular.

Enfermedad de Huntington

Enfermedad de Huntington (HD) deriva su título homónimo del Dr. George Huntington, quien describió varios individuos afectados en una gran norteamericana afines en 1872. Su trabajo, publicado en la revista de Filadelfia, *El médico y quirúrgico Reportero,* dio una descripción gráfica de la neuro progresiva discapacidad lógico que continúa evocando aprensión y miedo. La historia natural se caracteriza por la muerte celular selectiva lentamente progresiva en el sistema nervioso central, y en la actualidad no existe un tratamiento efectivo o cura. La prevalencia en la mayoría de lugares del mundo es de aproximadamente 1: 10.000, aunque mayor en algunas áreas, como Tasmania y la región del Lago de Maracaibo, en Venezuela. El inicio es en su mayoría entre 30 y 50 años, pero puede comenzar en prácticamente cualquier edad, incluso en una forma juvenil rara con diferentes características clínicas. La variable edad de aparición se ha explicado, al menos en parte, por el descubrimiento de que el defecto molecular subyacente.

Características clínicas

La enfermedad se caracteriza por un deterioro insidioso lentamente movimiento progresivo trastorno-corea-y de la función intelectual con trastornos psiquiátricos y eventual demencia (Figura 19.1). La duración media de la enfermedad es de entre 15 y 25 años. movimientos corea son involuntarios, que consta de muecas faciales, contracciones de la cara y las extremidades, el plegado de los brazos, cruce de las piernas, y la marcha progresivamente inestable y el habla poco clara.

cambios intelectuales en las primeras etapas de HD incluyen deterioro de la memoria y la poca capacidad de concentración. De ansiedad y ataques de pánico, cambios de humor y depresión, comportamiento agresivo, paranoia, irracionalidad, aumento de la libido, y el abuso de alcohol también pueden ocurrir. Hay un deterioro progresivo de la función intelectual, lo que conduce finalmente a la incapacitación total y la demencia.

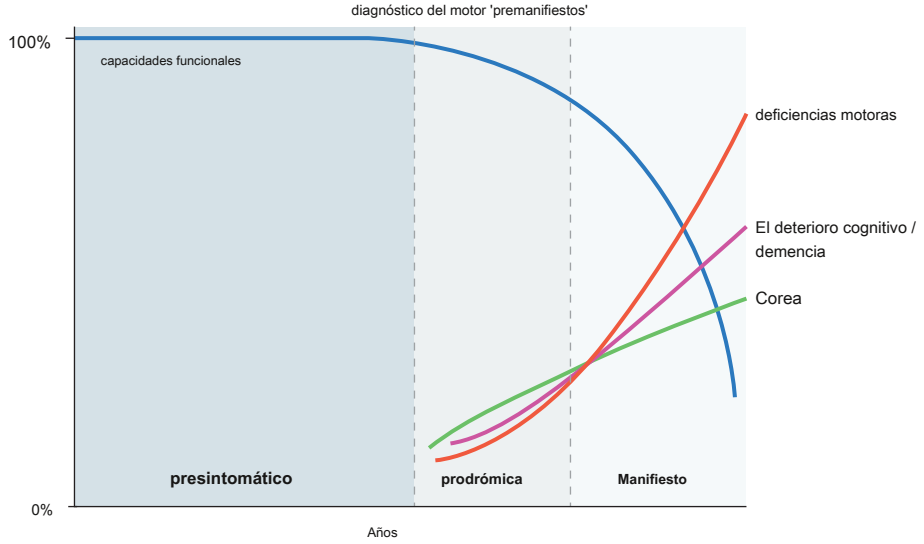


FIGURA 19.1 La historia natural de la enfermedad de Huntington. El diagnóstico clínico se hace generalmente sobre la base del trastorno del movimiento, es decir, la corea. Sin embargo, otros problemas neurológicos también son normalmente parte de la fase prodrómica.

Hasta el 5% de los casos HD presentes antes de los 20 años, cuando el término **juvenil HD** se utiliza, y en lugar de la corea no es la rigidez, la lentitud de los movimientos voluntarios y torpeza. Una disminución en el rendimiento escolar anuncia el inicio de una demencia progresiva grave, a menudo en asociación con crisis epilépticas. La duración media de la enfermedad es de 10 a 15 años.

Genética

HD sigue la herencia autosómica dominante (AD) con una variable edad de aparición, la penetrancia casi lleno, y demuestra la anticipación (ver Capítulo 6 , pag. 75), A veces marcadamente a través *paternal* transmisión, por lo tanto, a veces dando lugar a HD juvenil. La nueva tasa de mutación es muy baja.

HD fue uno de los primeros trastornos a ser mapeado por análisis de ligamiento, en gran medida asistido por el estudio de la enorme pedigrí venezolana, y la naturaleza de la mutación descubierto en 1993. Este es un CAG (poliglutamina) secuencia de repetición de trinucleótidos altamente polimórficos situado en el 5 ' región. Los códigos de ARN mensajero (ARNm) para una proteína de aproximadamente 350 kDa, conocidos como *huntingtina (HTT;* aka *IT15). HTT* se expresa en muchas células diferentes a lo largo del sistema nervioso central, así como otros tejidos. Cuatro categorías de longitud de repetición CAG son calculadas de acuerdo a sus implicaciones clínicas (Tabla 19.1).

alelos normales contener 26 o menos repeticiones CAG, no están asociados con manifestaciones de la enfermedad y son estables en la meiosis. Alelo tamaños de 27 a 35 repeticiones de CAG no causan la enfermedad, pero en ocasiones muestran inestabilidad meiótica con un potencial para aumentar o disminuir en tamaño, y son por lo tanto **mudable,** que constituye el depósito de la que surgen más grandes, patógenos, alelos. Cuando se produce un caso aparentemente nueva mutación de HD, por lo general constancia de que el padre lleva un alelo mutable, y hay pruebas de que la expansión se produce en el fondo de un patrón de ADN determinado haplotipo, lo que sugiere que ciertos haplotipos son más mutable que otros.

alelos penetrancia reducida constar de 36 a 39 repeticiones de CAG. Estos están asociados con enfermedad de aparición tardía o, a veces la ausencia completa de expresión de la enfermedad, es decir, no penetrancia.

alelos de enfermedad contener 40 o más repeticiones CAG. Estos son invariablemente asociados con la enfermedad, aunque a veces tarde en comienzo. Estadísticamente, hay una relación directa entre la longitud de repetición CAG y expresión de la enfermedad, con la edad media de inicio para los tamaños de 40, 45, y 50 siendo 57, 37, y 26 años, respectivamente. adultos más afectados tienen tamaños de repetición de entre 36 y 50, mientras que los casos de menores a menudo tienen una expansión mayor que 55 repeticiones.

Tabla 19.1 Comparación de los aspectos genéticos de la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica

	Enfermedad de Huntington	Distrofia miotónica
Herencia	Dominante autosómico	Dominante autosómico
locus del cromosoma	4p16.3	19q13.3
repetición de trinucleótidos	CAG en 5 ' región traducida	CTG en 3 ' región no traducida
tamaños de repetición	Normal ≤ 26 Mutable 27-35 penetrancia reducida 36-39 totalmente penetrante ≥ 40	Normal <37 mutación completa 50-2000 +
producto proteico	huntingtina	MD proteína quinasa (DMPK)
forma de aparición temprana	Juvenil Por lo general se transmite por vía paterna	Congénito Por lo general, transmitido por vía materna

DMPK, Distrofia miotónica de proteínas quinasa; *MARYLAND,* distrofia miotónica.

Padres de Origen Efecto

El riesgo para la descendencia es del 50%, independientemente de si el padre afectado es hombre o mujer, de acuerdo con herencia autosómica dominante. Sin embargo, por razones que no están claras, la inestabilidad meiótica es mayor que en la espermatogénesis ovogénesis. Esto se refleja en la anticipación, que se producen principalmente cuando el alelo mutante se transmite por un macho. Los juveniles con la forma rígida de alta definición casi siempre han heredado el alelo mutante de su padre más levemente afectados.

Las explicaciones para esto incluyen la posibilidad de que la expansión es causada por deslizamiento (pag. 19) De la polimerasa de ADN, simplemente refleja el número de mitosis sido sometidos durante la gametogénesis (pag. 32). Una posibilidad alternativa se basa en la observación de que *HTT* se expresa en oocitos, por lo que podría ser la selección contra ovocitos con grandes expansiones como consecuencia de la apoptosis preferencial.

Prueba predictivo y Prenatal

HD ha proporcionado el paradigma para la prueba predictiva presintomático en la enfermedad hereditaria y es parte de la práctica clínica habitual genética, pero hay acuerdo universal de que esta medida deberá aplicarse sólo como parte de un paquete de orientación cuidadosa. La experiencia indica que hay más mujeres que hombres optan por esto, y el trastorno psicológico en esos resultados positivos dados es baja. Alrededor del 60% de los candidatos de la prueba negativa (es decir, que reciben buenas noticias), las razones de la salida de la esperada 50% por no ser clara, aunque podría ser que más de la 'preocupados sanos' someterse a la prueba, mientras que algunos de los destinados a desarrollar HD ya tienen alguna embotamiento de su visión antes de ser obviamente sintomático.

El diagnóstico prenatal, así como el diagnóstico genético preimplantacional (véase capítulo 20 , pag. 313), Es posible, aunque sólo aproximadamente el 25 por este tipo de pruebas se llevan a cabo en el Reino Unido cada año. problemas emocionales y éticas considerables acompañan a la interrupción del embarazo, la condición es tarde en el inicio y la pareja debe considerar la posibilidad de una terapia efectiva estar disponible en las próximas décadas, lo cual es un área de intensa actividad de investigación.

Las ataxias hereditarias

Este es un grupo muy diverso de condiciones progresiva caracterizada por un modo de andar mal coordinados, de amplia base, a menudo acompañada de disartria, movimientos anormales de los ojos (nistagmo) y también una mala coordinación extremidad superior. estructura cerebelosa anormal y / o función es por lo general presente. Hay muchas causas no genéticas de la ataxia, pero las formas hereditarias pueden seguir cualquiera de los principales patrones de herencia-AD, autosómica recesiva (AR), y ligada al X (XL). Los trastornos mitocondriales pueden también ofrecer la ataxia entre otros signos y síntomas clínicos. Aquí se describe únicamente los trastornos más comunes.

Ataxias espinocerebelosas (SCA)

Este gran grupo de trastornos son esencialmente equivalentes a las ataxias hereditarias siguientes herencia AD (aunque

formas heredadas recesiva se describen) y son reconocidos aproximadamente 40 diferentes tipos, en base a los genes específicos que están implicados, o en algunos casos sólo el locus del gen. Prevalencia puede ser de hasta 5: 100.000. El comienzo suele ser en algún momento en la edad adulta y los diferentes tipos puede ser difícil o imposible de distinguir clínicamente. El deterioro cognitivo y la demencia ocurren en varias formas y en algunos hay características particulares, por ejemplo, la pérdida visual con retinopatía en SCA tipo 7 (*SCA7* gen), que también tiende a ser rápidamente progresiva y acortamiento de la vida. En la mayoría de encuestas SCA tipo 3 (*ATXN3*

gen), también conocida como enfermedad de Machado-Joseph, es la forma más comúnmente encontrado y también tiende a ser lifeshortening. Algunos tipos, por ejemplo, SCA1, 2, y 4, se pueden manifestar características de la neuropatía periférica. Un raro tipo de ataxia que imita HD y estrictamente hablando no está clasificado como un subtipo de SCA, es la atrofia dentatorubral-pallidolysian (DRPLA), debido a mutado *ATN1.*

Genética

La mayoría de los tipos de SCA, e incluyendo DRPLA, como HD son imputables a las expansiones de trinucleótidos en las regiones codificantes de sus respectivos genes, en la mayoría de los casos el triplete CAG (ver Tabla 2.5). Como tales, pueden demostrar anticipación largo de varias generaciones (en SCA7 y DRPLA la repetición CAG es particularmente inestable), potencialmente más marcados como resultado de

paternal transmisión.

Ataxias episódicas (EA)

Estas condiciones siguen herencia AD y se caracterizan por períodos intermitentes, o paroxismos, de marcha inestable, quizás varias horas de duración, con nistagmo y disartria. Aproximadamente siete subtipos son reconocidos actualmente, siendo EA1 y EA2 debido a mutaciones en *KCNA1* y *CACNA1A* respectivamente. El síntoma de vértigo en el EA2 puede distinguirla clínicamente de EA1, así como el hallazgo de hipoplasia cerebelosa vermis de resonancia magnética. En ambos casos, el hallazgo de una variante heterocigota patógena confirmará el diagnóstico y *CACNA1A* es el mismo gen implicado en SCA6 así como la migraña hemipléjica familiar; de hecho, estos aspectos de la fenotipos clínicos pueden verse afectadas entre los miembros de una misma familia.

Ataxia de Friedreich (FRDA)

De las muchas ataxias siguientes herencia AR Friedreich ataxia es probablemente el más conocido, además de ser el más común, pero hay una variedad de otros trastornos que pueden necesitar para ser considerado en la presentación, incluyendo las diversas formas de Joubert y síndromes pontocerebelosos, enfermedades metabólicas tales como trastornos de la glicosilación y la biogénesis peroxisomal, y ataxia telangiectasia. En la edad adulta una variedad de ataxias raros siguiente herencia AR puede encontrarse incluyendo xantomatosis cerebrotendinosa caracterizado por el hallazgo de lesiones xantoma, por ejemplo, alrededor del tendón de Aquiles.

En la Ataxia de Friedreich el inicio suele ser a finales de la infancia o la adolescencia temprana y una ataxia lentamente progresiva se produce. Hay ausencia de reflejos de las extremidades inferiores (en contraste con el hallazgo en SCA), y la pérdida de la posición y la sensación de vibración. Aproximadamente dos tercios de los casos llegan a desarrollar miocardiopatía hipertrófica (quizás 'dilatado' más adelante) y un tercio, la diabetes mellitus. Disartria, disfagia, y la escoliosis son características comunes, así como la disfunción autonómica. Atrofia del nervio óptico puede ser visto en aproximadamente el 25% de los casos.

Genética

FDRA es otra enfermedad de repetición de tripletes, pero en este caso con GAA (ver Tabla 2.5) En una región intrónica de la *FXN* gene. número alelos patógena en los cientos y como condición anticipación hereditaria recesiva no se ve. Sin embargo, existe un amplio correlación inversa de la edad de inicio con el número de repeticiones GAA, aunque no en la medida que la edad de aparición o la gravedad se puede predecir a partir de los hallazgos moleculares.

Heredada neuropatías periféricas

Este es otro grupo de condiciones que se ha convertido cada vez más compleja a partir de un punto de vista genético e incorpora las neuropatías sensoriales hereditarias, diversas formas de disautonomía familiar (FD), así como el motor hereditaria mejor conocido y neuropatías sensoriales (HMSN), que son sinónimo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Además, el clínico astuto tiene que ser muy consciente de que los síntomas de neuropatía periférica puede ser una característica que presenta de otros trastornos, por ejemplo, neurofibromatosis de tipo 2 y trastornos metabólicos tales como la enfermedad de Fabry (pag. 265), La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (pag. 268), y otros.

El motor y sensorial hereditaria Las neuropatías / Charcot-Marie-Tooth

HMSN, también conocido como enfermedad de CMT y atrofia muscular peroneal, son clínicamente y genéticamente heterogéneo con al menos 40 genes o loci diferentes identificados (Figura 19.2), Pero todos básicamente se caracteriza por debilidad muscular distal lentamente progresiva y atrofia. Su incidencia global es de aproximadamente 1: 3000.

Clasificación clínica sobre la base de la velocidad de conducción del nervio motor (MNCV) sigue siendo útil. HMSN tipo 1 es ' desmielinizante ', Acompañado por cambios hipertróficos con 'formación de bulbo de la cebolla' si se lleva a cabo una biopsia de nervio, y la MNCV se reduce a 5-30 m / seg (normal:> 40-45 m / seg). HMSN tipo 2 es " axonal '(No desmielinizante) y la MNCV es normal o sólo ligeramente reducido, en el intervalo de 35-48 m / seg, y una biopsia nerviosa que muestra la degeneración axonal. Mientras que muchos pacientes se pueden clasificar como de tipo 1 o 2, sobre esta base, algunas variedades genéticas de NHSM demuestran un panorama mixto y / o variabilidad entre los diferentes miembros de la familia afectados.

Características clínicas

En autosómica dominante HMSN1a-el más común forma- el inicio se produce debilidad lentamente progresiva distal y deterioro muscular en las extremidades inferiores entre las edades de 10 y 30 años, seguido más tarde por los miembros superiores en muchos pacientes, a menudo con ataxia y temblor asociado . La aparición de las extremidades inferiores se ha comparado con la de un 'botella de champán invertida' (Figura 19.3) Y los reflejos de los nervios periféricos son ausente o disminuido en gran medida. Con el tiempo, la locomoción se vuelve más difícil y los pies tienden a mostrar una exageración de su arco normal, conocida como 'pie cavo'. Muchos pacientes pueden conservar la fuerza muscular razonable y no ser demasiado grave discapacidad, aunque otros pueden ser restringidos de manera significativa. La visión, la audición y el intelecto no se vean afectadas. engrosamiento palpable de los nervios periféricos a veces puede ser detectado.

Las características clínicas en otras formas de NHSM son similares pero pueden diferir en la edad de inicio, tasa de progresión, y la presencia de otra afección neurológica. Por ejemplo, la aparición en HMSN2 es generalmente más tarde y el curso de la enfermedad más leve que la de tipo 1, y los reflejos periférica puede ser relativamente conservada.

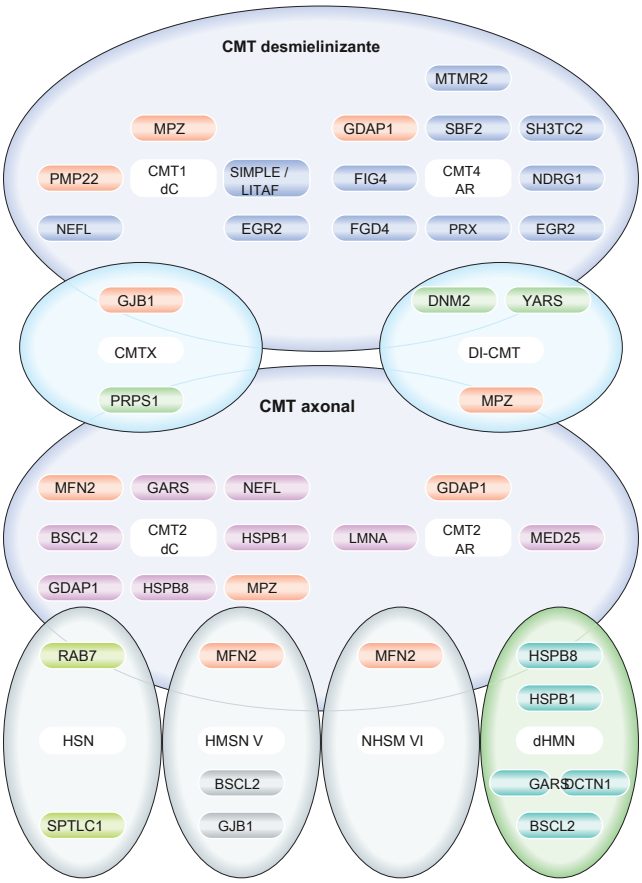


FIGURA 19.2 Las diferentes formas de Charcot-Marie-Tooth (CMT), o neuropatía hereditaria motora y sensorial (HMSN), y sus genes asociados, destacando el solapamiento clínico y genéticos. Los genes más comúnmente encontrados están resaltados en rojo. *dHMN,* Distal neuropatía motora hereditaria; *DI,* intermedio dominante; *HSN,* neuropatía sensorial hereditaria. (*Modificado de Pareyson D, C Marchesi 2009. Diagnóstico, historia natural y el tratamiento de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. The Lancet Neurol. 8: 654-667)*

En algunas de las formas más raras de HMSN características neurológicas adicionales, por ejemplo, atrofia óptica, puede estar presente.

Genética

HMSN puede mostrar autosómica dominante, autosómica recesiva, o herencia ligada al cromosoma X, aunque las formas autosómicas dominantes son, con mucho el más común. En raras ocasiones, se puede aplicar la herencia mitocondrial, por ejemplo, en el síndrome NARP (pag. 271). Un 75% de los casos de HMSN1 (tipo a) son debidos a un ADN duplicación de 1,5 Mb en el cromosoma 17p que alberga la mielina periférica proteína-22 (*PMP22)* gen, cuyo producto de glucoproteína está presente en las membranas de mielina de los nervios periféricos donde ayuda a detener la división de células de Schwann. por lo tanto HMSN1a es el resultado de una *PMP22* dosificación efecto, y la duplicación se genera por la desalineación y la posterior recombinación entre secuencias homólogas que flanquean la *PMP22* gen (Figura 19.4); este evento ocurre generalmente en la gametogénesis masculina. El recíproco supresión producto de este evento de recombinación mal alineada, dando lugar a la haploinsuficiencia, provoca un trastorno relativamente leve conocida como La neuropatía hereditaria con responsabilidad a parálisis por presión. traumatismo del nervio de menor importancia, tales como la presión de estar mucho tiempo sentado en un vuelo de largo recorrido, causa adormecimiento focal y debilidad. El mismo mecanismo desalineación recombinación se produce en Hb Lepore y anti-Lepore (ver Figura 12.3 ; pag. 155), hiperplasia suprarrenal congénita (pag. 261), Y la supresión 22q11 síndrome (pag. 245), para nombrar sólo unos pocos. En una pequeña proporción de casos HMSN1 otra proteína mielina, proteína mielina cero (codificada por el *MPZ* gen) está implicado. Esto juega un papel crucial como una molécula de adhesión en la compactación de la mielina en los nervios periféricos y de hecho conduce a un mezclado, o intermedio, el tipo de desmielinización y neuropatía axonal. Las muchas otras variedades genéticas de HMSN1 son raros.

HMSN2 es genéticamente heterogénea y un diagnóstico genético se consigue con menos frecuencia en comparación con el tipo 1. El 20% de los casos se debe a defectuoso Mitofusina 2 (*MFN2),* un gen nuclear producción anormal mitocondrial fusión / fisión (HMSN2a). Los otros genes visto ocasionalmente en CMT2 son *NEFL, GDAP1, GARS,* y *YARS,* y se ven de nuevo efectos intermedios desmielinizantes / axonal.

HMSN tipo 4, o **CMT4,** es un grupo de rara desmielinizante y neuropatías periféricas axonales que se diferencian de los otros puramente por el hecho de que siguen AR herencia. De lo contrario, pueden ser clínicamente indistinguibles y su causalidad determinarse sólo mediante pruebas genéticas.

La principal forma ligada al cromosoma X de HMSN, **CMTX1,** puede dar cuenta de 5% a 10% de HMSN general, se debe a mutado *GJB1* (previamente *Connexin 32),* y muestra XL *dominante* herencia.

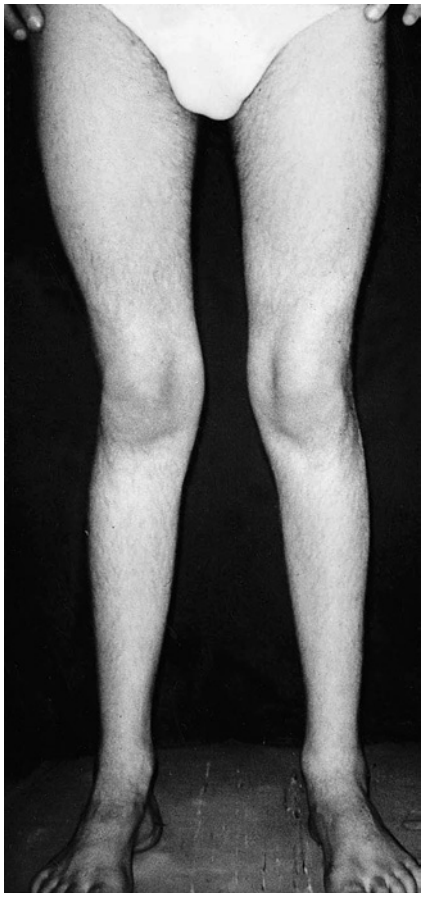


FIGURA 19.3 Las extremidades inferiores de un varón con neuropatía hereditaria motora y sensorial que muestran muscular severa perder por debajo de las rodillas.

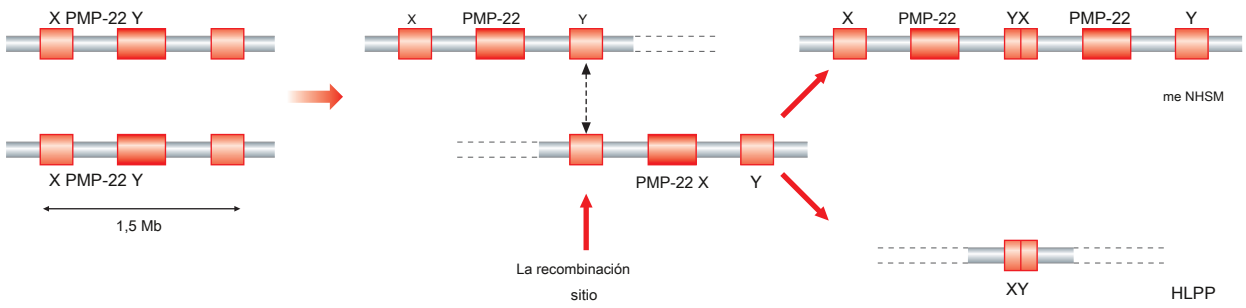


FIGURA 19.4 Mecanismo por el que la desalineación y la recombinación con sobrecruzamiento desigual conducir a la formación de la duplicación y la supresión que causan motor hereditaria y tipo neuropatía sensorial I (HMSN I) y la neuropatía hereditaria con responsabilidad a parálisis por presión (HNPP). X e Y representan las secuencias homólogas que flanquean la *PMP22* gene.

Ambos sexos suelen estar afectados, aunque los machos tienen las características típicas con las hembras relativamente levemente afectados.

Hereditaria sensorial y autonómica Neuropatías (HSAN)

Estos son un grupo de neuropatías axonales, generalmente tras la herencia AD, cuando los síntomas son principalmente sensorial con poca o ninguna afectación motora. La forma más común, HSAN1, se debe a mutaciones en *SPTLC1* y los pacientes afectados describen muy desagradable e incapacitante 'quema los pies, y pueden desarrollar úlceras en los puntos de presión, y la artropatía neuropática potencialmente. Otro gen implicado es *ATL3*.

El grupo HSAN incluye **disautonomía familiar (** FD), o HSAN III, que es un inicio temprano, debilitante, y condición progresiva mediante el cual el desarrollo y supervivencia de neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas y se ve afectada en gran medida. El diagnóstico puede ser difícil ya que las personas afectadas tienen disfunción gastrointestinal con crisis vómitos, neumonía recurrente, dolor alterada y sensibilidad a la temperatura, y la inestabilidad cardiovascular. La esperanza de vida se reduce considerablemente, pero el diagnóstico precoz y el tratamiento de apoyo mejora el pronóstico. Se hereda de forma recesiva, debido a mutado *IKBKAP,*

y más común en los Judios Ashkenazi, en las cuentas de una mutación fundadora de la mayoría de los casos.

HSAN IV es insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis (CIPA), que puede parecerse estrechamente FD. Por lo general, se producen fiebres altas que puede ser peligrosa para la vida y múltiples lesiones no reconocidas pueden dar lugar a efectos mutilar. También hereditaria recesiva, que se debe a mutado *NTRK1.*

Hereditaria paraparesia espástica (HSP)

También conocido como el párrafo espástica hereditaria *plejía,* este gran grupo de trastornos (casi 60 diferentes variedades conocidas hasta la fecha) se caracteriza por la espasticidad de las extremidades y la debilidad, la aparición variando desde la infancia a la edad adulta, y existen formas tanto progresivas y no progresivas. La espasticidad y la marcha se parecen mucho al patrón visto en la parálisis cerebral espástica dipléjica. En casos no complicados " los efectos se limitan a las extremidades inferiores con hiperreflexia, aunque pueden ocurrir urgencia urinaria y parestesia. Sin deterioro cognitivo o disartria está presente. Donde patología se estableció la causa es la degeneración axonal que afecta a los extremos distales de los tractos corticoespinal. En las formas complicadas " una variedad de características neurológicas puede verse, incluyendo el deterioro cognitivo, convulsiones, y neuropatía periférica.

En la práctica clínica las formas más comunes con las de HSP siguen herencia AD con el *Spast (SPG4), ATL1* **(** *SPG3A),* y *REEP1 (SPG31)* genes implicados con mayor frecuencia. formas AR se ven mucho menos a menudo, e incluyen HSP tipo 7 debido a mutado *SPG7,* y clínicamente puede haber palidez del disco óptico y una neuropatía axonal.

formas XL también existen y estos son formas complicadas de HSP que incluyen la *L1CAM (SPG1)* gen, también implicado en **hidrocefalia ligada al cromosoma X,** y el *PLP1 (SPG2)* gen, asociado con un fenotipo más amplio conocido como **enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher,** con los cambios característicos de la materia blanca en la RM y la neuropatía periférica.

La atrofia muscular espinal (SMA)

Hay una variedad de trastornos raros clasificados bajo 'SMA', pero el más conocido y patología molecular preocupaciones más comunes en el *SMN1* locus del gen. Esto se hereditaria recesiva y caracterizado por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal que conduce a debilidad muscular progresiva y finalmente la muerte. Tres formas comunes de la infancia, y una forma de inicio en adultos (cuadro 19.1), Son reconocidos con una incidencia, en conjunto, de aproximadamente 1: 10.000. La frecuencia portadora es, por tanto, cerca de 1: 50. De hecho, aunque se describen tres tipos de infancia, es evidente que constituyen un continuo.

Características clínicas

SMA tipo I, también conocido como **enfermedad de Werdnig-Hoffmann,** presenta antes de los 6 meses, a menudo pocos días de nacer, con hipotonía significativa y pobreza de movimientos. Los movimientos fetales pueden haber sido reducida. Los niños afectados muestran un desarrollo normal de otro modo, pero profunda debilidad muscular conduce a la muerte dentro de los primeros 2 años de vida, a menudo antes de los 12 meses. La electromiografía ha sido sustituida por una prueba genética para hacer el diagnóstico y actualmente no existe ningún tratamiento eficaz.

Atrofia muscular espinal tipo II es menos grave que la de tipo I con inicio entre los 6 y 12 meses, aunque las principales características de presentación son también debilidad muscular e hipotonía. Los niños afectados sentarse sin ayuda, pero nunca alcanzan la locomoción independiente, y la tasa de progresión es lenta, con la supervivencia hasta la edad adulta temprana.

cuadro 19.1 Definición de las diferentes formas de La atrofia muscular espinal (SMA)

- SMA I: inicio antes de los 6 meses de edad
- SMA II: inicio entre los 6 y 12 meses de edad
- **SMA III: inicio después de 12 meses de edad y capaz de caminar ≥ 25 metros** (actual o histórico)
- SMA IV: aparición en el adulto

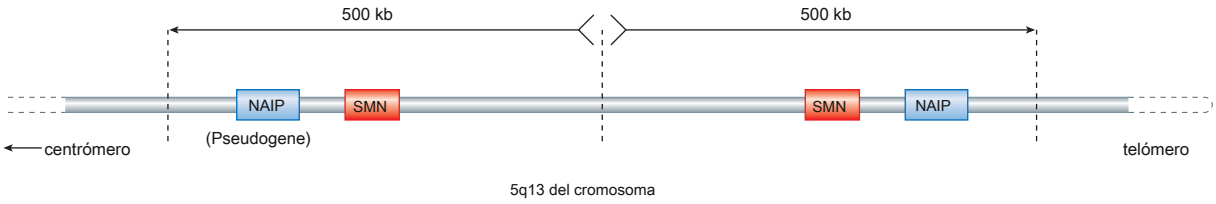


FIGURA 19.5 La duplicación invertida con el *SMN* y *NAIP* genes. SMA se produce cuando ambas copias del *SMN1* gen se muta (herencia AR); en 95% a 98% esta es una deleción de los exones 7-8, y mutaciones puntuales en el resto. ***SMN,*** **Supervivencia de las neuronas motoras;** ***NAIP,*** **proteína apoptosis inhibidor neuronal.**

SMA tipo III, también conocido como **enfermedad Kugelberg-Welander,** presenta después de 12 meses y se logra caminar limitado. progresión lenta conduce a la utilización de una silla de ruedas por la vida adulta temprana y la supervivencia a largo plazo puede verse comprometida por la infección respiratoria recurrente y el desarrollo de una escoliosis.

Genética

SMA sigue herencia AR, con la excepción de algunas formas más raras, donde la herencia dominante y XL puede aplicar (por ejemplo, atrofia muscular espinal y bulbar, *aka* enfermedad de Kennedy, véase Figura 2.5). tipo SMA I como se describe debido a *SMN1* generalmente muestra un alto grado de concordancia intrafamiliar, con hermanos afectados que muestra un curso clínico casi idénticas, aunque en los tipos II y III se produce la variación más intrafamiliar.

SMN1 está ubicado en el cromosoma 5q en una región que se caracteriza por su inestabilidad, y en este locus se produce un segmento duplicado invertida (Figura 19.5). También hay un número relativamente grande de pseudogenes (pag. 12). los *SMN* genes se denominan ahora como *SMN1* y *SMN2 (* el pseudogen de *SMN1* que comparte aproximadamente 99% de homología). *SMN1* muestra deleción homocigota de los exones 7-8 en 95% a 98% de todos los pacientes con inicio en la infancia SMA. Las mutaciones puntuales en *SMN1* han sido identificados en el 1% al 2% de los pacientes con SMA infancia que no muestran los exones 7-8 deleción en un alelo. El número de copias de *SMN2,* dispuestos en tándem en *cis* configuración en cada cromosoma, varía entre cero y cinco. Se produce una transcripción similar a *SMN1* pero esto no es suficiente para compensar totalmente. Sin embargo, la presencia de copias de *SMN2* modifica el fenotipo y existe una amplia correlación entre el número de copias de *SMN2* y el grado de suavidad.

SMN1 siempre está mutado en SMA, en la gran mayoría por deleción de los exones 7-8, y en el resto por mutación puntual. Por lo tanto, las pruebas de diagnóstico es muy fiable y pruebas prenatales es una opción para aquellas parejas que lo soliciten, asumiendo ambos padres son portadores. La detección del portador se basa en determinar el número de exón 7 que contiene *SMN1* copias de genes presentes en un individuo. Sin embargo, los resultados pueden ser difíciles de interpretar debido a que algunas compañías tienen el número normal de *SMN1* copias de genes causados por la presencia o bien de dos *SMN1* copias de genes en *cis* configuración en un cromosoma, o de un *SMN1* mutación puntual. Aproximadamente el 4% de la población general tiene dos copias de *SMN1* en un único cromosoma. Por otra parte, el 2% de los individuos con SMA tiene una mutación de novo, lo que significa que sólo uno de los padres es portador. Debido a estas dificultades, la prueba de portador de SMA debe ser proporcionada en el contexto del asesoramiento genético formal, experto.

Enfermedad de la neurona motora (ENM)

Cada año hasta el 3 por 100.000 de la población son diagnosticados con esta condición, lo que es lo mismo que **lateral amiotrófica La esclerosis (** ALS), y también conocido como **enfermedad de Lou Gehrig.** De ello se desprende en ordenadamente de SMA porque adulto-inicio SMA es parte del diagnóstico diferencial de la ALS, y es una condición neurodegenerativa progresiva de las neuronas motoras superiores e inferiores. La presentación puede ser con debilidad focal y asimétrica en las extremidades o con signos bulbares como disfagia o disartria. Los criterios diagnósticos básicos se muestran en la cuadro 19.2 . La edad media de inicio es de aproximadamente 56 años y la mayoría de los pacientes viven sólo 1-5 años desde el diagnóstico hasta la muerte, ya que son cada vez más débiles y respiratorias descensos de función. Algunos aspectos de la función cognitiva se ven afectados en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Aproximadamente el 10% de la ELA familiar es-FALS-y en este grupo de la edad media de inicio es de aproximadamente 46 años. Al igual que con muchos otros trastornos neurológicos hereditarios, FALS está demostrando ser genéticamente heterogénea con el progreso reciente y rápido a través del poder de la secuenciación de próxima generación. La mayoría sigue la herencia AD pero se han descrito algunas formas recesivas raras. Desde hace muchos años que sabíamos de un solo gen para FALS, a saber, *SOD1,* pero esto representa sólo aproximadamente el 20% de la ELA familiar. Algunos *SOD1* variantes se asocian con ELA 'suave' y un curso lento y progresivo de hasta 20 años. Una proporción ligeramente mayor de los casos se conoce ahora que se debe a mutado *C9ORF72,* que también está implicada en la demencia familiar fronto-temporal. La mutación es una expansión heterocigotos de una repetición hexanucleotide no codificante GGGGCC, lo que conduce a la pérdida de un transcrito empalmado alternativamente de *C9ORF72.* Aproximadamente el 4% de FALS se asocia con una mutación en el *FUS* gen, y una proporción similar a la *TARDBP* gene.

Trastornos neurocutáneos

Este grupo de trastornos neurológicos es diversa pero la característica clínica común es la presencia de manifestaciones de la enfermedad de la

cuadro 19.2 Criterios de diagnóstico para Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad neurodegenerativa)

- Evidencia de (los tres):
 1. Bajo la degeneración-clínicamente, electrofisiológica, o mediante estimación de la neuropatología de la motoneurona
 2. Alta neurona motora degeneración-clínicamente
 3. progresiva difusión de los síntomas o signos-dentro de una región o a otras regiones
- La ausencia de evidencia de:
 1. Otras enfermedades o procesos que explican los signos neurológicos-electrofisiológica o por la patología
 2. Otros procesos-por la enfermedad de neuroimagen



FIGURA 19.6 Neurofibromatosis tipo 1. UNA, Un paciente con neurofibromatosis de tipo I que muestra freckling troncal y bromata neurofi- múltiple. SEGUNDO, manchas de color café con leche en el pecho de un niño, pecas axilares, y un neurofibroma plexiforme subcutáneo debajo y lateral al pezón izquierdo. DO, Una gran y desagradable neurofibroma plexiforme que afecta a la nalga izquierda y la pierna.

piel, lo que en algunas condiciones es fundamental para el diagnóstico. Cubrimos sólo los más conocidos aquí.

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

NF1 y NF2 tienen algunas características que se solapan pero en verdad son condiciones distintas y, por tanto, tratan aquí por separado. NF1 tiene una incidencia nacimiento de aproximadamente 1: 3000 y las referencias a las características clínicas aparecieron por primera vez en la literatura médica del siglo XVIII. Históricamente, sin embargo, el trastorno se asocia con Von Recklinghausen, un patólogo alemán que acuñó el término 'neurofibroma' en 1882. Es uno de los trastornos genéticos más comunes en los seres humanos y se ganó un perfil público cuando se sugirió que Joseph Merrick, el 'El hombre elefante', podría haber sido afectada. Sin embargo, **ahora se pensaba que tenía síndrome de Proteus.**

Características clínicas

Las características más notables de la NF1 son pequeñas lesiones pigmentadas de la **piel, conocidas como café con leche (** CAL) puntos, y pequeños crecimientos carnosos **suaves conocidas como neurofibromas (** Figura 19.6 *UNA* **). CAL manchas aparecen por primera vez en la primera infancia (** Figura 19.6 *segundo* **) y seguirá aumentando en tamaño** y en cantidad hasta la pubertad. Un mínimo de seis puntos CAL al menos 5 mm de diámetro se requiere para apoyar el diagnóstico en la infancia, y una función adicional tal como axilar y / o pecas inguinal debe estar presente. Neurofibromas son tumores benignos que se presentan con mayor frecuencia en la piel, por lo general aparecen en la **adolescencia o la vida adulta, y creciendo en número con la edad. Sin embargo, gran plexiforme neurofibromas (** Figura 19.6 *do* **) puede ocurrir y ser sentado profunda y / o cutánea.** Además de ser estéticamente desagradable que pueden interferir con la función, dependiendo de su ubicación.

Otros hallazgos clínicos incluyen macrocefalia relativa y nódulos de Lisch. Estos últimos son inofensivos pequeña levantó hamartomas pigmentados del iris **(** Figura 19.7 **). La complicación más frecuente y ocurre en un tercio de los casos** infantiles, es el retraso del desarrollo leve caracterizada por un aprendizaje no verbal trastorno. Para muchos, una mejora significativa se ve a través de los años escolares. La mayoría de las personas con NF1 disfrutar de una vida normal y no son molestados indebidamente por su condición. Sin embargo, un pequeño número de pacientes desarrollan una o más complicaciones mayores, como la epilepsia, un tumor del sistema nervioso central, o escoliosis.

Genética

NF1 muestra la herencia AD con prácticamente el 100% de penetrancia la edad de 5 años. Variabilidad y llamativos ferencias en dif gravedad de la enfermedad se pueden ver dentro de las familias afectadas, aunque los gemelos monocigóticos son generalmente muy similares. Aproximadamente el 50% de los casos se deben a nuevas mutaciones, siendo la tasa de mutación estimada

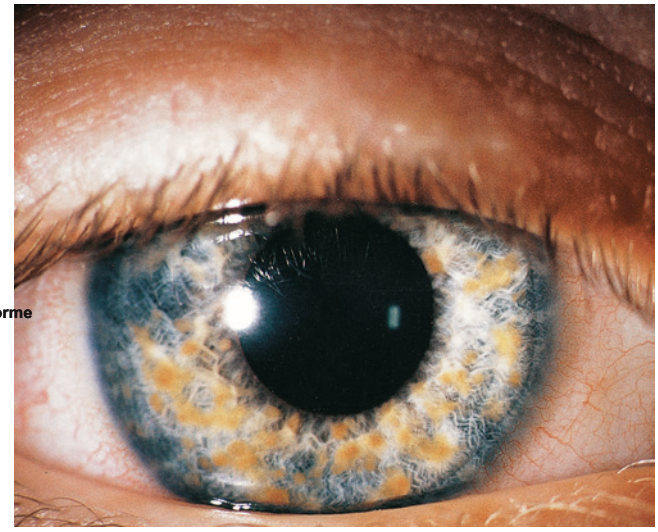


FIGURA 19.7 Lisch nódulos ve en la neurofibromatosis tipo I.
(Cortesía Sr. R. Doran, Departamento de Oftalmología, Hospital General, Leeds, Reino Unido).

aproximadamente 1 por cada 10.000 gametos. Esto es aproximadamente 100 veces mayor que la tasa de mutación promedio por generación por locus en humanos.

Cuando más de un niño afectado nace de padres no afectados esto es casi siempre el resultado de mosaicismo gonadal (pag. 76), Por lo general de origen paterno. mosaicismo somático en NF1 puede manifestarse con características limitadas a una parte particular del cuerpo. Esto se conoce como **segmentaria NF.**

El gen NF1, *neurofibromina-1,* asignada en 1987 tras la identificación de dos pacientes con translocaciones equilibradas que implican un punto de interrupción en 17q11.2, es grande, abarcando mayor que 350KB de ADN genómico y que comprende 61 exones. Tres genes distintos se encuentran *dentro* un único intrón de *neurofibromina-1,* en el que se transcriben en la dirección opuesta (pag. 10). La proteína neurofibromina codificada por este gen muestra homología estructural a la guanosina trifosfatasa (GTPasa) la proteína activadora (GAP), que es importante en la transducción de señal mediante la regulación negativa *RAS* actividad. El lugar de la neurofibromina en la vía RAS-MAPK se muestra en la Figura 16.12 , Destacando el enlace con el síndrome de Noonan (pag. 220). La pérdida de heterocigosidad (pag. 183) Para el cromosoma 17 marcadores se ha observado en varios tumores malignos en pacientes con NF1, así como en un pequeño número de neurofibromas benignos, lo que indica que el gen es un gen supresor tumoral (pag. 182), Y contiene un dominio relacionado GAP-(GRD), que interactúa con el *RAS* producto proto-oncogén. Existe un sitio de edición del ARNm en el *neurofibromina-1* de genes y transcripción editada provoca GRD de truncamiento de proteínas, que inactiva la función supresora de tumores. Una gama más alta de la edición se observa en los tumores más malignos.

Otros genes, incluyendo *TP53 (* pag. 183) En el brazo corto de el cromosoma 17, también están involucrados en el desarrollo y progresión del tumor en la NF1. A la inversa, también se sabe que la *neurofibromina-1* gen está implicado en el desarrollo de tumores esporádicos no asociados con NF, incluyendo carcinoma de colon, neuroblastoma, y el melanoma maligno, lo que confirma que juega un papel importante en el crecimiento celular y la diferenciación.

Muchas mutaciones diferentes han sido identificados en *neurofibromina-1,* incluyendo deleciones, inserciones, duplicaciones, y sustituciones puntuales (pag. 17). La mayoría conducen a graves truncamiento de la proteína o la ausencia completa de la expresión génica. Hay poca evidencia de una relación genotipo-fenotipo con la excepción de una mutación específica, una deleción de 3 pb en marco en el exón 17, que se ha repetido en diferentes casos y las familias, y los individuos afectados no parecen desarrollar neurofibromas cutánea. Generalmente, NF1 muestra la variación intrafamiliar bastante sorprendente, lo que sugiere la posibilidad de genes modificadores. Los pacientes con deleciones grandes que abarcan la totalidad *neurofibromina-1* gen tienden a ser más gravemente afectados, con un deterioro significativo intelectual, un habitus algo marfanoide, y una más grande que el número promedio de neurofibromas cutánea.

Síndrome de Legius

Esta condición bastante rara es el más cercano conocido 'phenocopy' a NF1; De hecho, puede ser muy difícil de distinguir de la NF1 clínicamente. Las características son múltiples máculas CAL pero los pacientes carecen de neurofibromas y otra tumor s tales como glioma del nervio óptico, así como nódulos de Lisch y displasia ala esfenoidal. Pueden tener macrocefalia leve, pecas intertriginosa, lipomas, y leves problemas de aprendizaje o ADHD, todos los cuales se confunde fácilmente con NF1. Se asocia con mutaciones en la *SPRED1* gen, que es también parte de la vía RAS-MAPK de transducción de señales (ver Figura 16.12) Y un regulador negativo.

Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)

NF2 es raro comparado con NF1 con una incidencia nacimiento de aproximadamente 1: 35.000 y la prevalencia de aproximadamente 1: 60.000. Ambos puntos de CAL y neurofibromas pueden ocurrir, pero con mucha menos frecuencia que en la NF1. La característica principal es el desarrollo en la vida adulta temprana de los tumores que afectan el octavo nerves- craneal **schwannomas vestibulares (** Todavía a veces llamado **neuromas acústicos),** que se tratan mejor temprano si es posible por la radioterapia estereotáctica. Varios otros tumores del sistema nervioso central se producen con frecuencia, por ejemplo, meningioma, aunque más de la mitad permanecen asintomáticos. Una característica oftálmica se ve en la NF2, pero no NF1, son las cataratas, que son frecuentes pero a menudo subclínica. AD schwannomas espinal y periférica sin schwannomas vestibulares es una entidad conocida como **schwanomatosis.**

los *NF2,* o *neurofibromina-2,* gen en el cromosoma 22q fue identificado en 1993 y se piensa que es una proteína de citoesqueleto que actúa como un supresor de tumores. Las deleciones y mutaciones puntuales en el gen dan lugar a la condición, sin embargo, en contraste con los casos de deleción NF1 tienden a ser leves, en lugar de severa, en comparación con mutaciones puntuales. La frecuencia de mosaicismo somático en la NF2 es significativa y generalmente asociado con un bajo riesgo descendencia.

NF2 es una condición en la que las opciones terapéuticas se han convertido en una realidad recientemente. La administración del inhibidor de la angiogénesis, bevacizumab, se ha demostrado para reducir el tamaño de los tumores de la columna vertebral. Es un anticuerpo monoclonal recombinante que ejerce sus efectos negativos sobre la angiogénesis mediante la inhibición de factor de crecimiento vascular endotelial A, una sustancia química que promueve de forma aberrante la angiogénesis.

Esclerosis tuberosa (TSC)

La incidencia de este multisistémica bien conocido, de herencia dominante, y el trastorno neurocutáneo muy variable es aproximadamente 1: 6000. Ya se ha utilizado (Figura 6.5) Para ilustrar patrones de herencia porque una alta proporción de casos (~ 75%) ocurren de novo pero también puede demostrar penetrancia variable en la medida en que parece 'saltar' una generación a veces. Por otra parte, los genetistas clínicos tienen que ser muy conscientes del riesgo de mosaicismo gonadal (pag. 76). Si bien esto es generalmente citado como aproximadamente el 1% al 2% que hemos visto personalmente afecta esto a tres parejas en el suroeste de Inglaterra, más de lo esperado.

Características clínicas

La erupción facial de TSC, angiofibromas, o 'adenomas sebáceos' (Figura 19.8 ; Figura 6.5 *UNA*), puede variar de ser floridos a prácticamente inexistente y es una de las varias características clásicas de la piel. Los otros son máculas (hipomelanóticas Figura 19.9), Parches de piel áspera, y fibromas ungueales (Figura 6.5 *segundo*), que aparecen después de 10 años de edad. El examen del ojo puede revelar múltiples hamartomas nodular retinal o parches acrómicas y, internamente, los órganos típicamente afectados son el cerebro, riñón, corazón y pulmón (cuadro 19.3). Casi el 100% de los pacientes tienen una manifestación cutánea de TSC, una anormalidad renal en la ecografía está presente en aproximadamente el 80% en la edad de 10 años, la patología del SNC en aproximadamente el 90%, las convulsiones en aproximadamente el 80%, y discapacidad de aprendizaje en más del 50% . rabdomiomas cardiacos



FIGURA 19.8 angiofibromas de esclerosis tuberosa-facial, o 'Ad-Enoma sebáceo'.

ocurrir en hasta dos tercios de los casos, son particularmente evidente temprano en la vida y cuando se ve en la ecografía fetal son un marcador importante para el CET, y suelen disminuir en la edad adulta.

Las opciones de manejo y tratamiento de TSC ahora incluyen el grupo de fármacos conocidos como inhibidores de mTOR, incluyendo rapamicina y everolimus, y Figura 19.10 muestra la vía de señalización, su sitio de acción, y las condiciones relacionadas con componentes de la vía.

Genética

heterocigotos mutaciones en dos genes diferentes, *TSC1* (~ 30%) y *TSC2* (~ 70%), hacer que el CET y las mutaciones se encuentran en aproximadamente el 90% de los pacientes que cumplían los criterios clínicos para el diagnóstico. los *TSC2* gen se encuentra adyacente a la *PKD1* gen (para la enfermedad renal poliquística AD, ver más abajo), de modo que una deleción de genes contiguos que afecta tanto de vez en cuando se produce. En términos generales, las variantes de patógenos en *TSC2* tienden a dar lugar a un fenotipo más grave que las variantes de patógenos en *TSC1,* por ejemplo, en términos del riesgo de malignidad renal, problemas de aprendizaje y trastornos de conducta.

cuadro 19.3 Las características clínicas de
Esclerosis tuberosa

Piel
- angiofibromas faciales
- máculas hipopigmentadas
- parches de piel áspera
- fibromas ungueales

Ojo
- hamartomas de la retina nodular
- parches acrómicas

Cerebro
- nódulos subependimarios
- displasias corticales, incluyendo 'tubérculos'
- astrocitomas subependimario de células gigantes (SEGA)

Riñón
- angiomiolipomas benignos (común)
- Los quistes renales
- angiomiolipomas maligno y carcinoma de células renales (raro)

Corazón
- rabdomiomas

Pulmón
- linfangioleiomiomatosis
- La hiperplasia micronodular pneumonocyte

manifestaciones relacionadas con el SNC
- convulsiones
- trastorno del espectro autista / ADHD
- Discapacidad de aprendizaje
- Comportamiento perturbador

Distrofias musculares

Ya que hay al menos 100 distrofias musculares, podemos cubrir solamente los más propensos a ser en la práctica clínica, y en su conjunto tienen un lugar muy importante en humanos



FIGURA 19.9 Esclerosis tuberosa despigmentada 'hoja de fresno' parches en el tronco.

y la genética médica, la historia de lo que ha sido magníficamente documentado por el profesor Alan Emery. Figura 19.11 muestra los grupos de músculos principales afectadas en las distrofias más comunes, cuatro de los cuales están cubiertos en el texto.

Duchenne y Becker distrofias musculares (DMD y BMD) -Xp21

DMD y DMB juntos se refieren a veces como Xp21dystrophies a causa de la base genética de ser mutaciones en el *distrofina* gene, *DYS,* en este locus. La DMD es la forma grave más común de distrofia muscular y la densidad mineral ósea es mucho más suave 'compañero'. El neurólogo francés Guillaume Duchenne describió un caso en 1861 pero Edward Meryon, un médico Inglés había documentado que en la década anterior, defendida por Alan y Marcia Emery. Las incidencias de DMD y BMD son de aproximadamente 1: 3500 hombres y 1: 20.000 varones, respectivamente.

Características clínicas

Los varones con DMD normalmente presentes entre las edades de 2 y 4 años con debilidad muscular lentamente progresiva que resulta en una extraña marcha, la incapacidad para ejecutar rápidamente, y dificultad para levantarse del suelo, lo cual puede lograrse solamente empujando, o 'subir ', las piernas y los muslos (Gowers' signo). los niños más afectados requieren una silla de ruedas por la edad de 11 años debido a la debilidad proximal severa. posterior deterioro conduce a la lordosis lumbar, contracturas articulares, y la insuficiencia cardiorrespiratoria, lo que resulta en la muerte de aproximadamente 20 años sin medidas de apoyo, aunque la esperanza de vida ha ido mejorando como resultado de algunas opciones de tratamiento y una gestión cuidadosa, como los esteroides y la asistencia respiratoria en el forma de presión de las vías respiratorias positiva continua (CPAP).

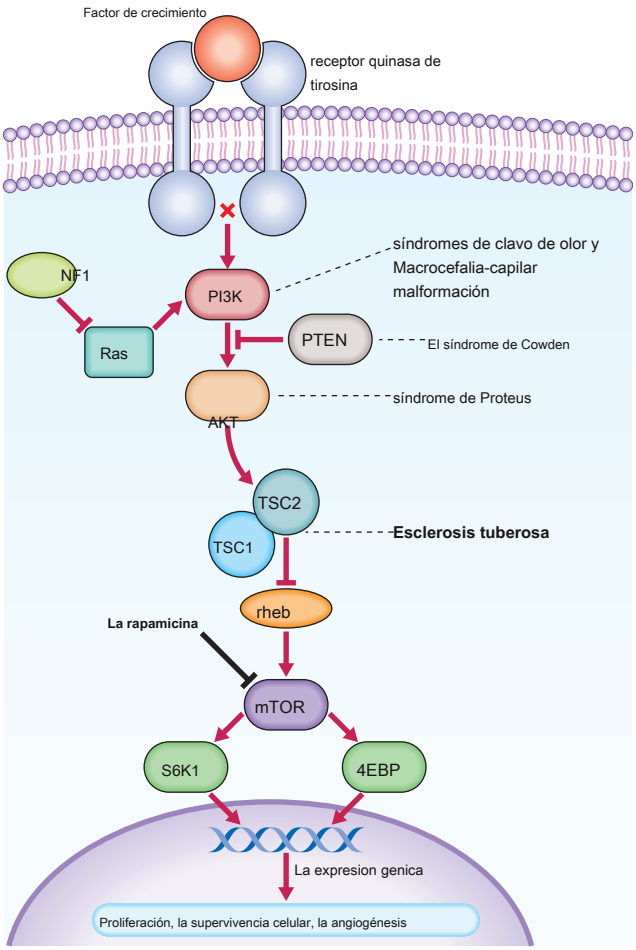


FIGURA 19.10 La vía de señalización mTOR. También conocida como la vía PI3K / AKT / mTOR, es una importante vía intracelular en la regulación del ciclo celular. Activación de la ruta por factores de crecimiento controla la síntesis de proteínas a nivel de ción iniciativa traducción y la biogénesis de ribosomas, en última instancia conduce a un crecimiento celular, proliferación y supervivencia. Las alteraciones en el control de la vía,

por ejemplo, a través de mutaciones de los genes que codifican estas proteínas, puede resultar en la transformación celular. La rapamicina agente inhibe la actividad de mTOR y la génesis tumori- por lo tanto inducida por AKT bloques. proteínas alteradas en la vía (y los genes que las codifican) están vinculados a condiciones genéticas como se indica, con atención particu- lar dibujado aquí para la esclerosis tuberosa.

Los varones, ya sea con DMD o BMD, muestran un incremento aparente en el tamaño de los músculos de la pantorrilla, pero esto es debido a la sustitución de las fibras musculares por grasa y tejido conectivo-denominan **seudohipertrofia** (Figura 6.14 ; Figura 19.12). Además, aproximadamente un tercio de los niños con DMD muestran mildmoderate deterioro intelectual, con el CI medio de aproximadamente 83. DMO es similar, pero tiene un curso mucho menos agresivo. La edad media de inicio es de 11 años y muchos pacientes permanecen ambulante hasta que estén bien en la vida adulta, con la esperanza de vida reduce sólo ligeramente. Unos pocos pacientes con mutaciones en el gen probadas DMD / BMD han sido asintomática en su quinta o sexta década.

Genética

Estas son enfermedades recesivas clásicos XL y como varones con DMD rara vez, o nunca, se reproducen, la aptitud genética es cero. La tasa de mutación es igual a la incidencia de varones afectados dividido por Tres (pag. 86), Que se aproxima a 1: 10.000, una de las tasas de mutación más alta conocida en seres humanos. Identificación de la *distrofina* gen en 1987 representó un importante logro científico en el momento, debido a una estrategia de clonación posicional aplicado con éxito. Las pistas para el locus DMD fueron proporcionados por los informes de las mujeres afectadas con DMD que habían equilibrado translocaciones-X-Autosome punto de interrupción en común estar en Xp21. En tales casos, las células en las que el cromosoma X derivado se inactiva al azar son en gran medida en desventaja debido a la inactivación del segmento autosómica (Figura 6.16 ; pag. 73), Que lo más probable es que tener un desarrollo catastrófico. En consecuencia, las células en la que el cromosoma X normal se ha inactivado al azar son más probabilidades de sobrevivir. El resultado neto es que el derivado de X-autosoma está activo en la mayoría de las líneas celulares, y si el punto de interrupción ha dañado un gen importante, en este caso *distrofina,* el individuo se verá afectada por la enfermedad que de otro modo se ve casi siempre en los hombres. pistas adicionales surgieron de varones afectados con pequeñas deleciones citogenéticamente visibles incorporando Xp21, seguido

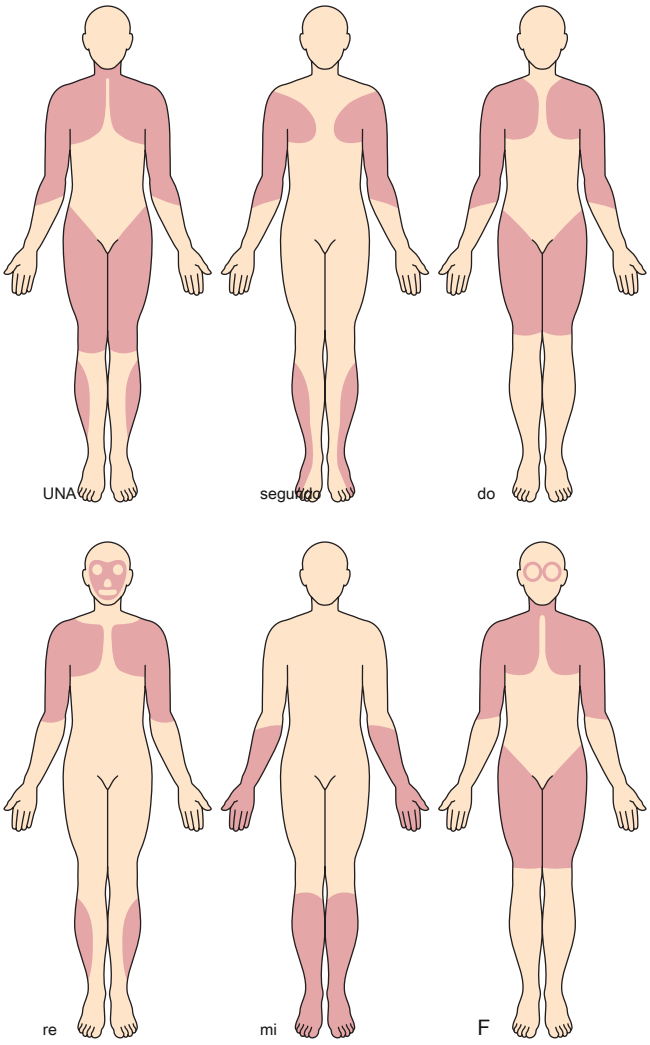


FIGURA 19.11 Los grupos de músculos afectados principalmente (áreas sombreadas) en los phies distrofia muscular Más comúnmente encontradas. **UNA,** Duchenne y Becker tipos; **SEGUNDO,** Emery-Dreifuss; **DO, faja del miembro; RE, facioescapulohumeral; MI, distal; F,** ryngeal oculopha-. **mi y F no** están cubiertos en el texto. (*Reproducido de Emery A 1988 Las distrofias musculares. BMJ 317: 991-995 con permiso de BMJ Publishing Group).*



FIGURA 19.12 Las extremidades inferiores de un varón adulto con distrofia muscular de Becker mostrando atrofia proximal y seudohipertrofia pantorrilla.

por la identificación de secuencias conservadas en bibliotecas de ADNc de músculo que se mostraron ser los exones del gen en sí mismo.

los *distrofina* gen es enorme en términos moleculares, lo que puede explicar la alta tasa de mutación, que consiste en 79 exones y abarca 2,3 Mb de ADN genómico, de los cuales sólo 14 kb se transcriben en ARNm. Que se transcribe en el cerebro, así como el músculo, lo que explica por qué algunos niños con DMD dificultades de aprendizaje espectáculo. supresiones de diversos tamaños y casi cualquier lugar, dar cuenta de dos tercios de todos *distrofina* mutaciones genéticas y surgen casi exclusivamente en *materno* meiosis, probablemente debido a la desigualdad de los pasos más. Algunos varones afectados tienen duplicaciones. se producen de deleción 'puntos calientes' en los primeros 20 exones y los exones 45 a 53. Uno de los puntos de acceso supresión de corte en el intrón 7 contiene un grupo de secuencias repetitivas de ADN de tipo transposón que podrían facilitar la desalineación en la meiosis, con un cruzado posterior que conduce a su eliminación y productos de duplicación.

Deleciones que causan DMD generalmente alteran el marco de lectura de la traducción (pag. 15), Mientras que los observados en los machos con la DMO por lo general no alteran el marco de lectura (es decir, son 'en marco'). Esto significa que la secuencia de aminoácidos de la proteína producto aguas abajo de la deleción es normal, que explica las características relativamente suaves en la DMO. De hecho, conocemos personalmente de una familia con una deleción en marco de los exones 49-51, donde los machos son totalmente asintomáticos. Las mutaciones en el otro tercio de los niños con DMD incluyen codones de terminación, mutaciones de desplazamiento del marco, señales de empalme alterados y mutaciones del promotor, más que conduce a terminación de la traducción prematura y poca, si alguna, proteínas

producto. En contraste con deleciones, mutaciones puntuales en el *distrofina* gen a menudo surgen en *paternal* meiosis, muy probablemente debido a un error de copia en la replicación del ADN. La secuenciación completa del *distrofina* gen ha transformado diagnóstico molecular de la DMD y la detección de portadores.

El 427-kDa *distrofina* proteína se encuentra cerca de la membrana muscular, donde se enlaza actina intracelular con laminina extracelular. Ausencia de distrofina, como en DMD, lleva gradualmente a la degeneración de las células musculares. La presencia de distrofina en una muestra de biopsia de músculo se puede evaluar por inmunofluorescencia y los niveles de menos de 3% son de diagnóstico. En las biopsias musculares de los hombres con la DMO, la distrofina muestra anomalías cuantitativas cualitativos en lugar de brutos.

La distrofina se une a un complejo de glicoproteína en la membrana muscular a través de su dominio C-terminal (Figura 19.13). Este complejo de glucoproteína se compone de varias subunidades, anormalidades de los cuales causan otros trastornos musculares genéticos raros, incluyendo varios tipos diferentes de distrofia muscular AR extremidades y cintura, así como la distrofia muscular congénita.

Antes del análisis de ADN, la determinación del estado de portador se basó en información de pedigrí combinado con la creatina quinasa en suero de ensayo (CK). los niveles de CK se incrementan groseramente en los niños con DMD, y marginalmente elevado en aproximadamente dos tercios de todos los portadores (ver Figura 11.2 ; pag. 145). los niveles de CK son solamente

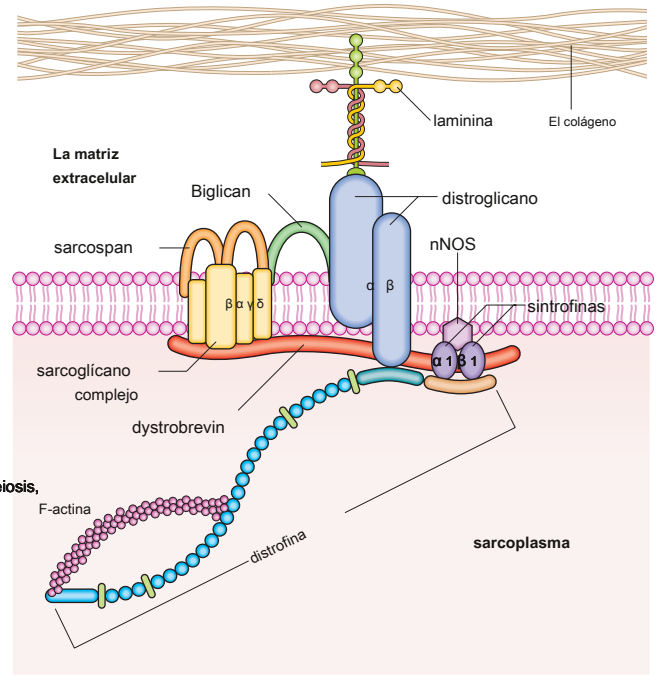


FIGURA 19.13 El complejo de proteínas asociado a la distrofina (DAPC). La distrofina se encuentra debajo de la lámina basal y se extiende a través del sarcoplasma, citoesqueleto de actina F a través de su dominio N-terminal y la DAPC a través de su C-terminal de unión. Por lo tanto, une el citoesqueleto interno y de la matriz extracelular. El dominio de varilla central (círculos azules) está formado por segmentos de triple hélice, interrumpidos por cuatro regiones de bisagra. Se une la región C-terminal β- distroglicano así como las sintrofinas y

α- dystrobrevin. Además, dystrobrevin une la distrofina con el complejo sarcoglicano-sarcospan que también está indirectamente ligada a la distrofina a través del complejo distroglicano (α- distroglucano y β- distroglucano). Las subunidades sarcoglicanos individuales están cada implicados en diferentes formas de distrofia muscular del anillo óseo. (*Redrawn de Fairclough et al y Rahimov et al 2014 Biología 3 (4): 752-780).*

ocasionalmente útil hoy como *distrofina* puede ser secuenciado en su totalidad, y los estudios de ligamiento se llevan a cabo a veces cuando se dispone de un varón afectado fallecido pero el ADN de los machos normales en la familia sin ADN puede ayudar a construir una visión del panorama informativo cada situación tiene que ser evaluados individualmente. La interpretación de los datos de enlace debe tener en cuenta la alta tasa de recombinación del 12% en todo el gen DMD.

En la actualidad, no existe una cura para la DMD o BMD, aunque el apoyo agresivo a través de la fisioterapia, el uso de esteroides y CPAP mejora la esperanza de vida por unos pocos años. enfoques de terapia génica pueden ofrecer esperanza en el largo plazo. El uso de transgénicos y de origen natural *dystrophin-* ratones negativos mutantes, inyección directa de ADN recombinante, la implantación de mioblastos, y la transfección con vectores retrovirales o adenovirales que lleva una *distrofina* minigén (que contiene sólo aquellas secuencias que codifican para dominios funcionales importantes) han sido todos intentado. Otro enfoque es la tecnología antisentido para bloquear una splicing potenciador exón secuencia-'exon-skipping'-a fin de generar una proteína con una deleción en marco que codifica una proteína con función residual, es decir, una BMD en lugar de un fenotipo DMD. La última oferta técnica de la esperanza-'gene editing'-utilizando un enfoque molecular llamada CRISPR (pag. 210), Tiene objetivos similares y se basa en una secuencia de ARN para dirigir la enzima Cas9 al sitio de mutación en *distrofina.* Cas9 escinde el exón defectuoso y reparaciones la secuencia de ADN para producir una versión abreviada, funcional del gen. Esto se ha demostrado para mejorar el rendimiento en ratones, que fueron inyectados en múltiples sitios del músculo con un vector viral.

Limb-Girdle Muscular Distrofias (LGMD)

Este amplio grupo de distrofias musculares son más raros que sus contrapartes distrofinopatía pero un número de ellos son biológicamente relacionado en virtud de la relación mecanicista común y la interacción de las proteínas musculares unidas a la membrana (ver Figura 19.13) -El complejo sarcoglicano. Clínicamente, el patrón de debilidad y atrofia se limita principalmente a las extremidades con grupos proximales más afectados que distal. La edad de inicio, la progresión y la historia natural varían mucho según el subtipo genético. CK en suero es generalmente elevada, pero no a niveles enormes en varones con DMD, y una biopsia muscular muestra los cambios (distróficos) degeneración y regeneración. Una vez que una distrofinopatía XL se ha descartado, inmunotinción o immunblotting específica se pueden realizar en el tejido muscular para ayudar a alcanzar un diagnóstico más preciso, es decir, si un sarcoglicanopatía, calpainopathy, dysferlinopathy, o incluso dystroglycanopathy (O-enlazados defectos de glicosilación). Donde tinción puntos a una anormalidad proteína particular, los estudios de mutación del gen correspondiente se puede realizar.

En cuanto a los subtipos, LGMD tipo 1 es la designación reservada para aquellas entidades siguientes herencia AD, mientras que LGMD2 cubre las formas de AR. Este último incorpora las sarcoglicanopatías, así como la calpaína y disferlina, y la afección cardiaca a veces está presente. Los distroglicanopatías cubren la mayoría de las distrofias musculares congénitas, por ejemplo, la

FKRP, FKTN, POMT1, y *POMT2* genes. LGMD1 incorpora defectos de caveolina (LGMD1C; *CAV3* gen) -el llamado 'ondulación disease'-y músculo desmina (LGMD1D; *DES* gen), que también puede incluir problemas de la conducción cardíaca y una forma de miocardiopatía dilatada. LGMD1B define la condición debido a mutaciones en *LMNA,* en el que los defectos de la conducción cardíaca son también importantes. los *LMNA* gen es conocida por la extrema diversidad de los fenotipos con los que está asociado (pag. 66), Pero en este contexto es sinónimo de la autosómica variedad de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (la DEF), y ambos dominante y, en raras ocasiones, se producen formas recesivas.

El XL recesiva EDMD es digno de mención aquí, no sólo porque es un importante diagnóstico diferencial del grupo LGMD, sino también por el trabajo pionero de la genética después de que tanto la condición, y este libro, debe su nombre. La debilidad muscular y atrofia es progresiva y visto en primer lugar en una distribución húmero-peroneal, después se extiende hasta el escapular y músculos de la cintura pélvica. Esto va acompañado de la aparición de contracturas de las articulaciones del codo y los tendones de Aquiles en la infancia, y la afección cardiaca incluyendo arritmias e insuficiencia cardíaca congestiva después. los *EMD* gen codifica la emerin proteína, que se localiza en la membrana nuclear interna y funciones en el anclaje de la membrana al citoesqueleto.

Distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD)

FSHD se produce en hasta un 10 por 100.000 de la población, sigue la herencia AD, y se caracteriza, como su nombre indica amablemente, por debilidad muscular que implica la cara, los músculos escapulares, y el brazo superior. Además, los músculos peroneos y la cintura de la cadera de la pierna también están involucrados. Es muy variable, pero generalmente se presenta en la adolescencia y es progresiva, aproximadamente el 20% de los pacientes que requieren una silla de ruedas por la mitad de la vida. Winging de la escápula es evidente (Figura 19.14) Y debilidad facial puede evaluarse pidiendo al paciente que intente sonreír (Figura 19.15), Silbato, pucheros, los labios y la mueca, todos los cuales son limitados. la debilidad del párpado está presente y algunos enfermos se observó a dormir con los ojos abiertos. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una vasculopatía periférica de la retina, aunque esto no afecta a la visión, y al menos la mitad de desarrollar una pérdida auditiva neurosensorial tono alto.

La genética de la FSHD es intrigante y dos tipos son ahora reconocidos. La región del cromosoma 4q35 subtelomérico contiene una repetición de microsatélites llamada *D4Z4,* dentro del cual se encuentra un gen homeobox doble, *DUX4.* Tanto FSHD1 y FSHD2 son el resultado de una expresión inapropiada de *DUX4.* Normal *D4Z4* alelos contienen entre 11 y 100 repeticiones, cada una de aproximadamente 3.3kb en tamaño, pero en FSHD1 contracción de *D4Z4* se produce de tal manera que el número de repetición se reduce a entre una y 10 unidades. Esta contracción conduce a la relajación, o la apertura, de la estructura de la cromatina, incluyendo el *DUX4* promotor, que a su vez provoca *desrepresión* de *DUX4.* Por lo tanto, sigue FSHD1 herencia AD ya que estos cambios son



FIGURA 19.14 La distrofia facioescapulohumeral. Volando, o prominencia, de la escápula.



FIGURA 19.15 La distrofia facioescapulohumeral. músculo facial debilidad-el paciente está tratando de sonreír ampliamente.

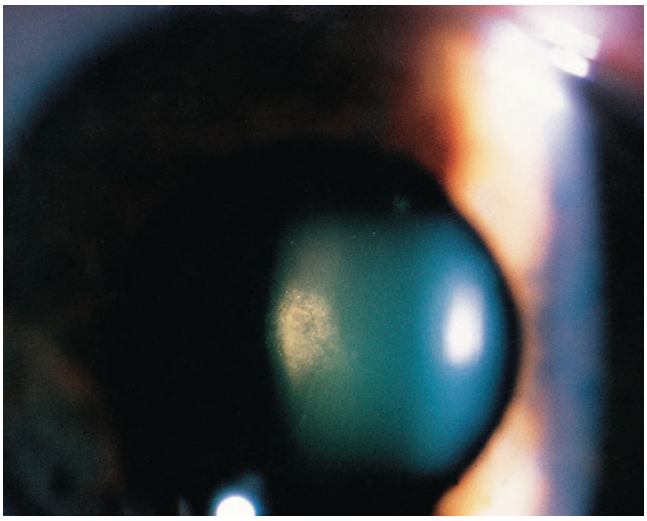


FIGURA 19.16 la opacidad del cristalino que refractan la luz en una persona asintomática con distrofia miotónica. (*Cortesía de R. y M. Doran Geall, Departamento de Oftalmología, Hospital General, Leeds, Reino Unido).*

heterocigótico en 4q35 y representan aproximadamente el 95% de FSHD general. Sin embargo, la genética se complica además por: 1) la *D4Z4* contracción es patógeno sólo en el fondo de un haplotipo en particular, y 2) una secuencia de repetición casi idéntica a *D4Z4* está presente en 10q26 (y por lo tanto detectado fácilmente por pruebas moleculares estándar) pero el *DUX4*-

como gen en este locus no transcribir a un producto estable.

En FSHD2 la relajación de la cromatina en el *D4Z4* locus también ocurre, pero no debido a la contracción de las unidades. En su lugar, esto ocurre debido a la pérdida de metilación CpG causada por mutaciones heterocigotas en el *SMCHD1* gen (en el cromosoma 18p11), aunque de nuevo requiere el permisivo 4q35 haplotipo. por lo tanto FSHD2 es un ejemplo de herencia digénico (pag. 75)

Distrofia miotónica tipo 1 (DM1)

MD1 es la forma más común de distrofia muscular observada en adultos, con una incidencia global de aproximadamente 1: 8000. Al igual HD (ver Tabla 19.1), Ambos muestran la herencia AD con anticipación, y una forma de aparición temprana con diferentes características clínicas. Sin embargo, en el MD forma de aparición temprana se transmite casi exclusivamente por la madre y presenta al nacer, en contraste con HD juvenil, que por lo general se transmite por vía paterna con una edad de inicio en la adolescencia.

Características clínicas

Los individuos con MD normalmente presentes en la vida adulta con la debilidad lentamente progresiva y miotonía. Este último término se refiere a un espasmo muscular tónico con relajación prolongada, que puede manifestarse como un retraso en la liberación de la empuñadura en dar la mano. Sin embargo, MD1 es un trastorno multisistémico, y otras características clínicas incluyen cataratas (Figura 19.16), Defectos de la conducción cardíaca, perturbados peristaltismo gastrointestinal (disfagia, estreñimiento, diarrea), esfínteres débiles, aumento del riesgo de diabetes mellitus y los cálculos biliares, somnolencia, calvicie frontal, y atrofia testicular. también se puede producir retraso en la recuperación de la anestesia general. La edad de aparición es muy variable y en su más suave forma por lo general tiene un curso relativamente benigno. Sin embargo, como la edad de inicio se hace antes, por lo que los síntomas clínicos aumentan en severidad y más sistemas del cuerpo están involucrados. En la forma 'congénita', afectado bebés presentes en el nacimiento con hipotonía, pie zambo, y dificultad respiratoria que puede resultar peligrosa para la vida (véase Figura 6.19). Los niños que sobreviven tienen una miopatía facial con desarrollo y dificultades de aprendizaje motor retardado (Figura 19.17). Los componentes importantes de la gestión de MD1 incluyen la vigilancia regular para la conducción cardiaca



FIGURA 19.17 Una madre y su hijo con distrofia miotónica. El niño tiene características claras de miopatía facial y sufre de la forma congénita; la madre tiene miopatía faciales leves. La diferencia generacional marcado en la severidad de la enfermedad ilustra el fenómeno de la anticipación.

defectos y el suministro de información acerca de los riesgos asociados con la anestesia general.

pruebas genéticas presintomático y el diagnóstico prenatal se pueden ofrecer en su caso y aceptable, acompañada de una explicación completa y apoyo. Esto es particularmente relevante para las parejas en riesgo de tener un hijo con la forma congénita severa.

Genética

De ello se desprende la herencia AD vez con mayor gravedad en las sucesivas **generaciones, anticipación (** pag. 75 **).** Esta vez se creyó para reflejar el sesgo de evaluación, pero los estudios clínicos en la década de 1980 confirmó la anticipación de ser un fenómeno real y la base molecular ofrece la explicación. En 1992 la base mutacional ha demostrado ser la inestabilidad en una secuencia de repetición CTG, que está presente en el 3 ' región no traducida de un gen de proteína quinasa, ahora llamado distrofia miotónica de proteínas quinasa (*DMPK).* En las personas no afectadas la secuencia CTG acostado 3 ' al *DMPK* gen se compone de hasta 37 repeticiones (ver

Tabla 19.1). Los individuos afectados tienen una expansión de al menos 50 repeticiones de CTG. Hay una estrecha correlación entre la gravedad de la enfermedad y el tamaño de la expansión, que puede superar los 2000 repeticiones o más. Los casos graves congénitas muestran el mayor número de repetición de copia, con la herencia casi invariable de la madre. Por lo tanto, la inestabilidad meiótica o de la línea germinal es mayor en la mujer para los alelos que contienen secuencias de gran tamaño. Expansión de un número relativamente pequeño de repeticiones parece ocurrir con mayor frecuencia en el sexo masculino, y se cree que la mayoría de las mutaciones MD que se originó durante la meiosis en espermatogonias. Una posible explicación para estas observaciones es que los espermatozoides maduros puede realizar sólo pequeñas expansiones, mientras que los óvulos pueden acomodar expansiones mucho más grandes.

Una característica curiosa de MD1 es la tendencia reportada para individuos sanos que son heterocigóticos para los alelos MD en el rango de tamaño normal para transmitir preferentemente alelos mayores de 19 repeticiones CTG en tamaño. Este posible ejemplo de unidad meiótica (pag. 88) Podría explicar la reposición constante de una reserva de posibles mutaciones MD.

Tal vez sorprendentemente, puede ser que *DMPK* no es directamente responsable de músculo síntomas-ratones tanto con la sobreexpresión y subexpresión de *DMPK* mostrar ni miotonía ni otras características clínicas típicas de MD. Ahora sabemos que el ARN producido por expandió *DMPK* alelos interfiere con el procesamiento celular de ARN producido por una variedad de otros genes. Expandido *DMPK* transcripciones se acumulan en los núcleos de las células, y se cree que tienen un efecto de ganancia de función a través de la unión con una proteína de unión al ARN CUG (CUG-BP) que ha sido identificado. El exceso de CUG-BP se ha demostrado que interfiere con un número de genes relevantes para MD, y repeticiones CUG se sabe que existen en diversas enzimas específicas del músculo alternativamente empalmados.

Tipo 2 MD

Algunas familias con una presentación variables de características similares a MD1, pero sin el (CTG) *norte* Expansión de *DMPK,* sufre una enfermedad genéticamente distinto relacionado con 3q21. Designado originalmente **miopatía miotónica proximal,** estos casos se designan MD tipo 2 y el defecto molecular se ha demostrado que es un (CCTG) *norte* mutación de expansión en el intrón 1 de un gen llamado *ZNF9,* y su proteína se cree que se une el ARN. La mayoría de las familias son de origen alemán, y los estudios sugieren un solo haplotipo fundador mutación ocurrió hace entre 200 y 500 generaciones.

Desórdenes respiratorios

Fibrosis quística (CF)

CF se reconoció por primera vez como una entidad discreta en 1936 y era conocido como 'mucoviscidosis' debido a la acumulación de secreciones mucosas gruesas que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias y la infección secundaria. A pesar de fisioterapia, antibióticos y la administración de suplementos de páncreas han sido muy eficaces en el aumento de la esperanza media de vida de un niño con FQ de menos de 5 años en 1955 a por lo menos 30 años, CF sigue siendo una causa importante de enfermedad crónica y muerte prematura. CF es el trastorno AR grave más común en Europa occidental, la incidencia varía de 1 en 2000 a 1 en 3000. La incidencia es ligeramente menor en las poblaciones europeas del este y sur, y mucho menor en los afroamericanos (1 en 15.000) y asiático americanos (1 en 31.000).

Características clínicas

Los órganos más frecuentemente afectados en la FQ son los pulmones y el páncreas. La enfermedad pulmonar crónica causada por infección recurrente finalmente conduce a cambios **fibróticos en los pulmones con insuficiencia cardiaca secundaria, es decir, cor pulmonale.** Cuando esto ocurre, la única esperanza de supervivencia a largo plazo es un exitoso corazón-pulmón trasplante.

En el 85% de los pacientes con FQ, la función pancreática se deteriora con la reducción de la secreción de enzima a partir de la obstrucción de los conductos pancreáticos por secreciones espesas, lo que conduce a la mala absorción y un aumento en el contenido de grasa de las heces. Sin embargo, se trató satisfactoriamente con suplementos orales de enzimas pancreáticas. Otros problemas más frecuentes en la FQ incluyen pólipos nasales, prolapso rectal, cirrosis y diabetes mellitus. Un pequeño porcentaje de niños con CF presente en el **período neonatal con íleo meconial** -obstruction del intestino delgado de meconio espesado.

Casi todos los varones con FQ son infértiles debido a la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD). En ocasiones ABCCD es la única característica de la FQ, y uno puede debatir si la FQ es la denominación correcta. Otras presentaciones raras incluyen pancreatitis crónica, bronquiectasias difusas, y aspergilosis alérgica broncopulmonar.

Genética

Como se indica, CF sigue herencia AR y es relativamente común. Las posibles explicaciones para la alta incidencia incluyen una alta tasa de mutación, deriva meiótica, y la ventaja de heterocigotos. La última explicación, posiblemente mediada por el aumento de la resistencia de heterocigotos a cloruro secretoras de la diarrea inducida por bacterias, que a veces se favorecido, aunque no explica por qué CF es raro en las regiones tropicales donde las enfermedades diarreicas son comunes. El mapeo y el aislamiento del gen de la FQ fue un hito celebrado en genética molecular humana y es fácil olvidar lo muy difícil y lleva mucho tiempo tal progreso fue hace 30 años. El locus CF fue mapeado en el cromosoma 7q31 en 1985 por la demostración de una serie de vínculos a un número de marcadores. El gen fue finalmente clonado por dos grupos de científicos en Norteamérica en 1989 por una combinación de salto de cromosoma, la cartografía física, el aislamiento de secuencias de exones, y análisis de la mutación. Fue nombrado el regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR)* gen (o alternativamente *ABCC7),* abarca una región genómica de aproximadamente 250 kb, y contiene 27 exones. A su debido tiempo se encontró un particular mutación CF estar asociado con un patrón de haplotipo particular, en más de 80% de los casos, de acuerdo con un único

mutación ancestral que se haya producido y por lo tanto responsable de una gran proporción de CF.

El producto de proteína CFTR contiene 1480 aminoácidos con un peso molecular de 168 kDa. Se compone de dos transmembrana (TM) dominios que ancla a la membrana celular, dos pliegues de unión de nucleótidos (MNB) que el ATP se unen, y un dominio regulador (R), que es fosforilada por la proteína quinasa-A (Figura 19.18). La función primaria de la proteína CFTR es actuar como un canal de cloruro. La activación por fosforilación del dominio regulador, seguido por la unión de ATP a los dominios NBF, se abre el canal de cloruro hacia el exterior rectificación y ejerce un efecto negativo sobre la absorción de sodio intracelular por el cierre del canal de sodio epitelial. El efecto neto es reducir el nivel de cloruro de sodio intracelular, lo que mejora la calidad de las secreciones de moco celulares.

Tabla 19.2 Contribución de Phe508del mutación a todas las mutaciones CF

País	%
Dinamarca	88
Países Bajos	79
Reino Unido	78
Irlanda	75
Francia	75
Estados Unidos	66
Alemania	sesenta y cinco
Polonia	55
Italia	50
pavo	30

Los datos del Grupo de Trabajo Europeo sobre Genética CF gradiente de distribución en Europa de la mutación principal CF y de su haplotipo asociado. Hum Genet 1990; 85: 436-441, y en todo el mundo encuesta del informe Phe508del mutation- del análisis genético Consorcio de la fibrosis quística. Am J Hum Genet 1990; 47: 354-359.

La primera mutación que se identifica en *CFTR* era una deleción de tres pares de bases adyacentes en el 508◦ codón que se traduce en la pérdida de un residuo de fenilalanina. Técnicamente, esta mutación es c.1521_1523delCTT o p.Phe508del (aunque la primera designación, 'deltaF508', todavía se prefiere por muchos), y representa aproximadamente el 70% de todas las mutaciones en *CFTR,* la incidencia más alta se produce en Dinamarca en 88% (Tabla 19.2). otros más de 2000 mutaciones en el *CFTR* gen han sido identificados. Estos incluyen missense, marco de lectura, el sitio de empalme, sin sentido, y mutaciones de deleción (pag. 17). La gran mayoría son extremadamente infrecuentes, aunque algunos pueden dar cuenta de un pequeño pero proporción significativa de mutaciones en una población en particular. Por ejemplo, las mutaciones G551D G542X y representan el 12% y 3%, respectivamente, de todas las mutaciones de FQ en los judíos Ashkenazi y las poblaciones caucásicas de América del Norte. kits basados en la PCR multiplex Comercial detectar aproximadamente el 90% de todas las portadoras y el uso de estos pueden reducir el riesgo de soporte para un individuo sano de 1 en 25 (riesgo de la población) a menos de 1 en 200.

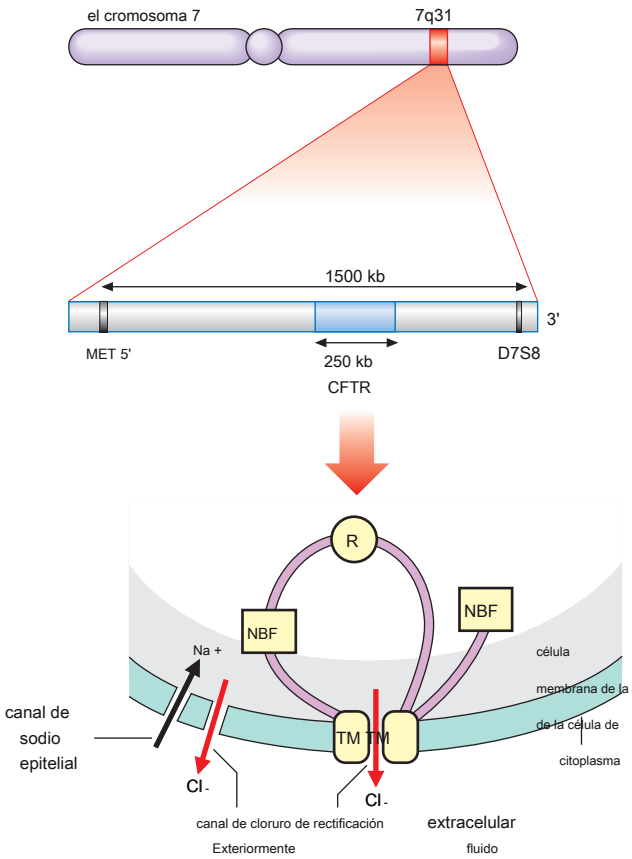


FIGURA 19.18 La fibrosis locus, gen, y el producto de proteína quística, lo que influye de sodio epitelial estrechamente adyacente y los canales de cloruro hacia el exterior de rectificación. *CFTR,* Fibrosis quística regulador de la conductancia transmembrana; *R,* dominio regulatorio;
NBF, nucleótido pliegue de unión; *TM,* dominio transmembrana.

Las mutaciones en *CFTR* puede influir en la función del producto proteico por:

1. causando una reducción completa o parcial en su synthesis-
 por ejemplo, G542X y IVS8-6 (5T)
2. La prevención de que llegue a la membrana epitelial-por ejemplo, Phe508del
3. Causando que funcione incorrectamente cuando alcanza su definitiva ubicación-por ejemplo, G551D y R117H. El efecto neto es reducir la actividad funcional normal de la proteína CFTR y actividad de la proteína reducida se correlaciona bien con el fenotipo clínico. Los niveles de menos de 3% se asocian con graves, o 'clásico', CF, a veces referido como la

tipo de PI a causa de la insuficiencia pancreática asociada. Los niveles de actividad entre 3% y 8% causa una forma más leve 'atípicos' de CF en la que existe la enfermedad respiratoria, pero la función pancreática relativamente normal. Esto se conoce como el suficiente pancreático (PS) formulario. Finalmente, los niveles de actividad entre el 8% y el 12% causan el fenotipo CF más suave, en el que prácticamente la única anomalía clínica es CBAVD en los hombres.

La relación genotipo-fenotipo es complejo; homocigotos para Phe508del casi siempre tienen graves CF clásico, al igual que los heterocigotos compuestos con Phe508del y G551D o G542X. El resultado para otras combinaciones compuesto heterocigotos puede ser mucho más difícil de predecir.

La complejidad de la interacción entre *CFTR* alelos se ilustra por el IVS8-6 poli T variante. Este contiene un tracto politimidina en el intrón 8 que influye en la eficiencia de empalme del exón 9, lo que resulta en reducción de la síntesis de la proteína CFTR normal. Se han identificado tres variantes consistentes en 5T, 7T y 9T. La variante 9T se asocia con la actividad normal, pero el alelo 5T conduce a una reducción en el número de transcripciones que contienen el exón 9. variante El 5T tiene una frecuencia de población de aproximadamente 5%, pero se encuentra más a menudo en pacientes con CBAVD (40-50 %) o bronquiectasia diseminada (30%). Curiosamente, se ha demostrado que el número de

residuos de timidina influye en el efecto de otra mutación, R117H. Cuando está en R117H *cis* con 5T (es decir, en el mismo alelo) que causa la forma PS de CF cuando otra mutación CF está presente en el otro alelo. Sin embargo, en heterocigotos compuestos (por ejemplo, Phe508del / R117H) donde R117H es en *cis* con 7T, puede dar lugar a un fenotipo más leve pero variable, que van desde ABCCD a PS CF. Un fenotipo leve es probable que el resultado de la expresión de niveles más altos de proteína R117H de longitud completa con alguna actividad residual. El aumento del número de *CFTR*

mutaciones, y la variabilidad clínica, provoca la pregunta que una etiqueta de la FQ puede ser inapropiado para los pacientes con síntomas más leves.

Las pruebas prenatales, así como el diagnóstico genético preimplantacional se pueden ofrecer a las parejas en riesgo de tener un niño con fibrosis quística (ver capítulo 20). la prueba de portador de los familiares de los que son portadores o afectados con mutaciones conocidas, es una práctica habitual en muchos países conocido como **cribado en cascada.** cribado de la población objetivo de identificar portadores de fibrosis quística (pag. 151), Y el cribado neonatal destinado a identificar los homocigotos CF (pag. 150), Han sido ampliamente implementado.

La FQ es un candidato ideal para la terapia génica debido a la accesibilidad relativa de los órganos cruciales-el objetivo pulmones. Varios ensayos clínicos en pequeños grupos de pacientes voluntarios con FQ, utilizando vectores virales en un intento de entregar una copia normal del *CFTR,* han sido decepcionantes. Sin embargo, un enfoque diferente utilizando un vector basado en lípidos no viral entregado por nebulizador ha demostrado un beneficio modesto. Existe un optimismo cauteloso de que la terapia génica eficaz para CF será desarrollado con el tiempo.

Alfa-1-antitripsina (AAT)

AATD es una causa importante de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfisema siendo la manifestación más probable, sino también la bronquitis crónica y bronquiectasias, con la aparición de los síntomas en la edad madura a principios de los fumadores y un poco más tarde en los no fumadores. Además, la enfermedad de hígado puede presentar a cualquier edad, incluyendo ictericia obstructiva en la infancia. Se hereda como un rasgo AR con una frecuencia de 1: 1500 o mayor, haciendo alelos de enfermedad más común en la población que los de CF. Sin embargo, como condición de inicio más tardío con penetrancia reducida no se percibe como algo tan serio como la FQ

El diagnóstico se basa en ensayo bioquímico de niveles de alfa-1 antitripsina (AAT) y, a diferencia de muchos trastornos genéticos, análisis de mutación del gen, *SERPINA 1,* es poco probable que sustituyen química clínica bien establecida y confiable. Los niveles de AAT son bajos en los portadores y muy baja en los homocigotos. Una vez que estos niveles bajos se han determinado más characterization- 'phenotyping'-de la anormal de proteína-la inhibidor de la proteasa (PI) -es que generalmente se realiza. La función normal de esta proteína es para bloquear la acción perjudicial de las enzimas proteasas del cuerpo. 'PI typing' utiliza la técnica de isoeléctrico en gel de poliacrilamida de enfoque (IEF) de la electroforesis, con las diferentes variantes de la proteína, o isoformas, designados por letras de acuerdo con su patrón de migración. La proteína normal es 'M'-por lo tanto, el alelo es conocido como PI * M y la mayoría de la población, por lo tanto PI * MM. El alelo más patógeno, y de movimiento más lento en la IEF, es 'Z', seguido por 'S' que muestra penetrancia reducida, y entre ellos estos alelos representan aproximadamente el 95% de AATD. Aproximadamente 1: 50 personas en la población general son PI * MZ, y aproximadamente 1: 20 son PI * MS.

El riesgo para los individuos ZZ enfisema es superior al 80%, para SZ hasta el 50%, y para SS hay poca diferencia a la riesgo de fondo. enfermedad del hígado infantil en AATD se limita al fenotipo ZZ y puede ocurrir hasta en el 20%, siendo grave en aproximadamente el 2%. Entre el 15% y el 20% de los adultos ZZ más de 50 años desarrollan cirrosis hepática, con menores riesgos a edades más tempranas. Sin embargo, se reconoce que estos riesgos son mayores cuando un hermano se ve afectada relativamente severa, que se aplica a todas las edades. El tratamiento y gestión de AATD se centra en la prevención y el control. Evitar o cesar el tabaquismo es un consejo fundamental, y muy bueno para los transportistas también, y la ingesta de alcohol deben ser mínimos. EPOC es administrado en la forma estándar, y en casos severos puede estar indicada la cirugía de trasplante (pulmones y el hígado).

Hipertensión arterial pulmonar (PAH)

En la práctica clínica HAP es una causa importante de morbilidad y los síntomas no son específicos, que van desde cero hasta la disnea (más comúnmente), fatiga general, síncope, palpitaciones y dolor de pecho. La mayoría de los casos son secundarios a otras causas, tales como las enfermedades del corazón (incluyendo la enfermedad cardíaca congénita, cardiomiopatías, enfermedad de la válvula), la enfermedad de pulmón avanzado (incluyendo CF), embolia pulmonar, y telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT-ver más abajo). El diagnóstico se puede sospechar clínicamente y de diversas investigaciones no invasivas, tales como el electrocardiograma (ECG) o ecocardiografía (que proporciona evidencia de hipertrofia ventricular derecha o cepa), pero puede requerir la confirmación por el procedimiento invasivo de cateterización cardiaca y la medición directa de la arteria pulmonar presión.

HAP tiene un lugar aquí debido a la forma hereditaria relativamente poco común, que es, obviamente sospecha cuando dos o más miembros de la familia se han visto afectadas y otras causas más comunes han sido excluidos y que solía ser conocido como *primario* hipertensión pulmonar. La forma heredable sigue herencia AD y es clínicamente indistinguible de otras causas de HAP. Aproximadamente el 75% de los casos están causados por una variante patógena en el *BMPR2* de genes, pero rara vez patógenos variantes en otros genes han sido identificados, incluyendo *ACVRL1, ENG, KCNK3, CAV1, SMAD9,* y *BMPR1B.* Ambos *ACVRL1* y

ENG son genes importantes en genes HHT y PAH en general son miembros del factor de crecimiento transformante β (TGF β) superfamilia de moléculas de señalización celular (pag. 105). El tratamiento médico de la HAP no altera significativamente la patología subyacente, pero el trasplante de pulmón mejora la supervivencia, aunque la disponibilidad limitada de los donantes y la magnitud de la cirugía restringe en gran medida esta opción.

Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria

HHT, también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu, ha sido casi con toda seguridad infradiagnosticada en el pasado, a pesar de su larga lugar histórico en la literatura médica. Al igual que la HAP hereditaria es esencialmente un trastorno genéticamente determinado de la vasculatura y los genes implicados son parte de la TGF β / BMP cascada de señalización (pag. 105). Las características principales son bastante distintivas, como hemorragias nasales espontáneas y recurrentes (epistaxis), múltiples telangiectasias mucocutáneas visto en las manos (Figura 19.19 *UNA*), la nariz, los labios y la boca (Figura 19.19 *segundo*), y malformaciones arteriovenosas (MAV) que afecta principalmente a los pulmones, sino también del tracto gastrointestinal, el hígado y la circulación cerebral.

En ocasiones, la hemorragia de una MAV puede ser prolongada y, por tanto, grave y potencialmente mortal, simplemente de una gran pérdida de sangre. La hemorragia de una malformación arteriovenosa cerebral, presente en aproximadamente el 10% de los pacientes con HHT, conlleva un alto riesgo de secuelas neurológicas, y existe un debate acerca de si





FIGURA 19.19 telangiectasia hemorrágica hereditaria. Caracte- rística telangiectasia mucocutánea en, **UNA,** las manos, y **SEGUNDO,** los labios.

hay mérito en la exploración de pacientes con HHT activamente para identificar este tipo de lesiones. Existe un consenso de que las mujeres embarazadas deben hacerse una exploración espinal para determinar si existen malformaciones arteriovenosas asintomáticos en el canal espinal lumbar, que pudiera contraindicar la epidural o anestesia espinal. También hay un claro consenso a la pantalla activa de las malformaciones arteriovenosas pulmonares por ecocardiografía de contraste, que se producen en hasta la mitad de los pacientes afectados. Si grande y sin tratar estos pueden conducir a insuficiencia cardiaca de alto rendimiento y la migración de émbolos a la circulación cerebral, puede dar lugar a la oclusión de los vasos sanguíneos y el absceso cerebral. Estos son tratados por embolización y la cubierta antibiótico profiláctico se recomienda para los procedimientos dentales.

HHT es una condición AD con varios genes- conocida *ENG, ACVRL1 (* que en conjunto representan la mayoría de los casos mutationpositive), *SMAD4* y *GDF2.* Además, no se cree que son al menos dos loci más aún desconocidas.

Condiciones cardiacas hereditarias (CCI)

En aproximadamente el 4% de la muerte cardiaca repentina en personas de 16 a 64 años, ninguna explicación es evidente; esto es sumamente traumático para la familia dejado atrás. En Inglaterra, esto equivale a aproximadamente 200 tales muertes al año. Es comprensible, no puede haber una gran ansiedad cuando este es familiar y afecta a personas jóvenes. Los términos **la muerte súbita cardiaca (MSC), heredó la condición cardíaca (ICC),** y (menos a menudo ahora) **síndrome de muerte súbita del adulto (SADS),** son usados.

Las arritmias hereditarias

Este grupo de condiciones incluye la **síndromes de QT largo (SQTL), síndrome de Brugada,** y **catecolaminérgica (** por estrés) **taquicardia ventricular polimórfica (CPVT).**
LQTS y el síndrome de Brugada son sodio y potasio **canalopatías de iones.** defectos del canal de calcio incluyen **CPVT, síndrome de Timothy,** y **miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD),** esta última generalmente se considera bajo 'cardiomiopatías hereditarias. La superposición entre los trastornos arritmogénicos y cardiomiopatías es también evidente en la XL (*EMD* gen) y autosómica (*LMNA* genes) formas de **EmeryDreifuss distrofia muscular,** la **desminopathie** y el

(caveolinopathies mencionado anteriormente bajo 'Limb-Girdle Muscular Distrofias', pag. 284).

Cuando se produce la muerte súbita inexplicada, una revisión cuidadosa de los resultados de la autopsia y una exploración de la historia de los fallecidos, así como la historia familiar, se indican. La mayoría de quienes mueren son varones jóvenes, y la muerte puede ocurrir durante el sueño o mientras inactivo. En una proporción de los casos, la muerte ocurre durante la natación, especialmente en el SQTL tipo 1. El estrés emocional puede ser un disparador, especialmente en SQTL2 y eventos cardíacos son más probables en el sueño de SQTL2 y SQTL3. Una cuidadosa investigación e interrogatorio puede revelar una historia antecedente de episodios de síncope, palpitaciones, dolor en el pecho y disnea, y estos síntomas deben ser exploradas en los familiares en relación con los posibles desencadenantes. Si el difunto tenía un ECG de 12 derivaciones, esto puede llevar a cabo algunas pruebas clave; sin embargo,

En LQTS, también conocido como **síndrome de Romano-Ward,** los resultados de ECG están dominados por-como el nombre sugiere, un intervalo QT fuera de los límites normales, permaneciendo largo cuando aumenta la frecuencia cardíaca. Se clasifican de acuerdo con el gen involucrado (Tabla 19.3). La herencia es abrumadoramente AD pero existe una forma recesiva rara, combinado con sordera neurosensorial, que se conoce como **síndrome de Jervell y Lange-Nielsen.** Los cambios en el ECG pueden ser evidentes a partir de una edad joven y un evento cardiaco se produce por la edad de 10 años en aproximadamente el 50%, y por la edad de 20 años en el 90%. Primeros eventos cardíacos tienden a ser más tarde en LQT2 y LQT3. las pruebas de predicción genética, siempre que sea posible, es útil para identificar los grupos de riesgo en las familias afectadas, y las decisiones sobre profiláctico β- el bloqueo se puede hacer.

β- Bloqueadores son particularmente útiles en LQT1 pero menos en LQT2 y LQT3; de hecho, es posible que β- bloqueadores pueden ser perjudiciales en LQT3. En general, el tipo de LQTS 1 y 2 cada cuenta para aproximadamente un tercio de todos los LQTS, SQTL3 para 5% a 10%, y los tipos 4-15 por menos de 1%. Las pruebas moleculares es negativo en aproximadamente el 20%. En quizás el 5% de los casos se ve la herencia digénica, por lo general da lugar a un fenotipo grave.

síndrome de Brugada, como LQTS, sigue la herencia AD y fue descrita por primera vez en 1992. El evento cardiaco se caracteriza por una propensión a la taquicardia ventricular idiopática (VT), y puede haber elevación anormal de la onda ST en el pecho derecho conduce con el paquete incompleto derecha bloqueo de rama. En miembros de la familia en riesgo con un ECG normal, las anormalidades características generalmente pueden ser desenmascarados por la administración de bloqueadores de los canales de sodio potentes tales como flecainida. los

Tabla 19.3 El arritmias cardíacas heredada

Locus de arritmia	Comienzo	Disparadores / Otras características	Gene	Lugar
LQT1 (Romano-Ward)	90% en 20 años de edad	El ejercicio (natación)	*KCNQ1*	11p15
LQT2	la vida adulta temprana	Estrés / sueño	*KCNH2*	7q35
QTL3	la vida adulta temprana	Estrés / sueño	*SCN5A*	3p21
LQT4	Edad adulta		*Ankyrin-B*	4q25
LQT5	Infancia		*KCNE1*	21q22
LQT6	Edad adulta		*KCNE2*	21q22
LQT7 (síndrome de Andersen-Tawil)	Edad adulta	La debilidad muscular, parálisis periódica, hipoplasia mandibular	*KCNJ2*	17q23
QTL8 (síndrome Timoteo)	Infancia	Sindactilia, problemas de aprendizaje, autismo	*CACNA1C*	12p13
LQT9	Infancia		*CAV3*	3p25
LQT10	Cualquier edad		*SCN4B*	11q23
LQT11	Infancia		*AKAP9*	7q21
LQT12	Infancia		*SNTA1*	20q11
LQT13	Edad adulta		*KCNJ5*	11q24
LQT14	Infancia		*CAML1*	14q32
LQT15	Infancia		*CALM2*	2p21
síndrome de Brugada	Edad adulta		*SCN5A*	3p21
CPVT	Infancia / adolescencia	Estrés	*RYR2*	1q42
ARVC1	Infancia / adolescencia		*TGFB3*	14q23
ARVC2	Infancia / adolescencia		*RYR2*	1q42
ARVC3, 4, 6,	Infancia / adolescencia			14q12, 2q32, 10p14
ARVC5	Infancia / adolescencia		*TMEM43*	3p25
ARVC7 (miofibrilar miopatía)	Infancia / adolescencia		*DES*	2q35
ARVC8	Infancia / adolescencia		*desmoplakina*	6p24
ARVC9	Infancia / adolescencia		*PKP2 - placofilina-2*	12p11
ARVC10	Infancia / adolescencia		*DSG2*	
ARVC11	Infancia / adolescencia		*DSC2*	
ARVC12 (enfermedad Naxos, autosómico recesivo)	Infancia		*JUP - plakoglobina*	17q21

condición es relativamente común en el sudeste de Asia; hay un predominio masculino de 8: 1, y la edad promedio de los eventos arrítmicos es de 40 años, pero de vez en cuando se producen casos de aparición muy temprana. El tratamiento definitivo es un desfibrilador implantable y el ejercicio no es un factor de riesgo en particular. Las mutaciones en el *SCN5A* gen se encuentran en aproximadamente 20% de los pacientes con síndrome de Brugada, así como algunos casos de LQT3 (ver Tabla 19.3). En algunas familias se producen arritmias. Un total de 16 genes actualmente están implicados en el síndrome de Brugada, pero aparte de *SCN5A* todos son raros.

En CPVT, también conocido como VT de Coumel, individuos con CPVT presente con eventos sincopales, a menudo en la infancia o la adolescencia, y VT inducida por el estrés reproducible, sin un intervalo QT prolongado. En reposo, el ECG es normal y el corazón también es estructuralmente normal. *RYR2* es el gen más comúnmente implicado en CPVT-aproximadamente 50% de los casos-y mutaciones heterocigotos causar una herencia dominante forma, como con las mutaciones en *CALM1* raramente. La homocigosidad o heterocigosidad compuesto, para las mutaciones en *CASQ2* causar una forma de AR de CPVT, como con *TRDN (* raro).

Las miocardiopatías hereditarias

Miocardiopatía hipertrófica (HCM) es genéticamente heterogénea y la gran mayoría de los casos sigue la herencia AD. El grupo incluye hipertrofia asimétrica septal, estenosis subaórtica hipertrófica, y la hipertrofia ventricular. En general hipertrofia, septal de 15 mm en casos aislados, y de 13 mm en el contexto de una familia afectada, es diagnóstico de MCH. La muerte súbita puede ocurrir, especialmente en atletas jóvenes. Los dos genes individuales son más comunes implicados *MYH7 (* 14q11) y *MYBPC3* (11p11), que codifican la cardiaca β- miosina de cadena pesada y la miosina de unión a proteína de tipo C-cardiaca, respectivamente. La próxima contribución significativa es de *TNNT2 (* 1q32) y *TNNI3* (19q13), que codifica la 'T' y 'I' isoformas de troponina cardíaca, pero hay muchos otros genes implicados, la mayoría de ellas muy raras. La tasa de detección de mutación a partir de ensayos de panel de genes es de aproximadamente 60% cuando HCM es claramente familiar. Miocardiopatía asociada con *TNNT2,* en particular, puede parecer suave y con hipertrofia subclínica, pero no es, sin embargo, una alta incidencia de muerte súbita. Las mutaciones en este, y algunos otros genes, a veces se implicados en la miocardiopatía dilatada, izquierda ventricular no compactada, y las arritmias secundarias.

Clínicamente, la hora de evaluar una familia, es importante buscar la transmisión macho-macho de HCM en el árbol genealógico, porque esto excluye la enfermedad de Fabry (pag. 265) Como una causa de la miocardiopatía, y está gobernado fácilmente por un ensayo bioquímico de alfa galactosidasa en los hombres. El clínico astuto también debe ser consciente de que el síndrome de Noonan (pag. 220) Puede incluir HCM como una característica.

Miocardiopatía dilatada (DCM) se caracteriza por la dilatación cardíaca y función sistólica reducida. Las causas incluyen miocarditis, enfermedad arterial coronaria, enfermedades sistémicas y metabólicas, y toxinas. Cuando este se excluye la prevalencia de MCD idiopática es de 35 a 40 por cada 100.000 casos y familiares

cuenta de aproximadamente el 25%. Al igual que con las arritmias cardiacas hereditarias, son genéticamente heterogéneos, pero casi siempre siguen la herencia AD. También son muy variables, y dentro de la misma familia miembros afectados pueden mostrar síntomas en la niñez en un extremo del espectro, mientras que en otros individuos de la aparición de los síntomas cardiacos puede no ocurrir hasta tarde en la vida adulta. Al igual que con HCM, muchos genes y loci están implicados en DCM, el más común (hasta 20%) siendo *TTN*

(2q31), que codifica la titina, que también puede causar una miopatía proximal generalizada. DCM también puede ser el resultado de mutaciones en el *LMNA* gen (1q22), que codifica la lamina A / C y se caracteriza por sus efectos pleiotrópicos (pag. 66). En general, debido a que hay varias causas no genéticas de DCM, la tasa de detección de mutaciones a partir de ensayos de panel de genes es considerablemente menor que con HCM.

MVDA, siguiente principalmente herencia AD, se caracteriza por la atrofia localizada o difusa y la infiltración grasa del miocardio ventricular derecho. Puede conducir a la FP y la muerte cardiaca súbita en personas jóvenes, especialmente los atletas con corazones aparentemente normales. El ECG muestra inversión de la onda T precordial derecha y la prolongación del complejo QRS. MVDA demuestra la heterogeneidad genética sustancial (véase Tabla 19.3) Con ocho genes identificados, uno de los cuales, la codificación *plakoglobina,* está implicado en la forma recesiva rara que se encuentra en la isla de Naxos. Al igual que en CPVT, la *RYR2* cuentas de gen para una proporción de casos (tipo 2), aunque *PKP2* es el más común en general, con una variación geográfica considerable.

Las pruebas genéticas ya está disponible dentro de los servicios clínicos, pero la gran heterogeneidad genética significa que la tasa de recogida de mutaciones es baja. Después de un diagnóstico se ha realizado en un índice caso, una historia familiar detallada se indica e investigación por ECG y ecocardiograma debe ser ofrecido. El cribado puede necesitar continuar así en la vida adulta. Entre las causas de miocardiopatía que se pueden detectar de forma relativamente fácil por una prueba bioquímica es la enfermedad de Fabry XL, para los cuales reemplazo de la enzima está disponible (ver Tabla 15.2 ; pag. 205).

Enfermedades del tejido conectivo

Esta muy amplio grupo de condiciones puede incluir, en un extremo del espectro, varios cientos de displasias esqueléticas. Sin embargo, nos concentramos en las entidades 'corriente principal' para mantener la coherencia e incluir el síndrome de Marfan y sus relaciones, aunque para fines clínicos prácticos éstos se agrupan a menudo con los CCI.

Síndrome de Marfan (MFS)

El paciente original descrito por el pediatra francés, Antoine-Bernard de Marfan, en 1896, probablemente tenía la condición similar pero más raro ahora se conoce como **síndrome de Beal,** o **aracnodactilia contractual congénita** (pag. 293). En los médicos de práctica clínica a menudo considerar el diagnóstico de MFS para cualquier paciente que es alto con características subjetivas de miembros largos y dedos. Sin embargo, es esencial ser objetivos en la evaluación clínica debido a una serie de condiciones tienen características marfanoides ", y muchas personas altas y delgadas son completamente normales. criterios diagnósticos detallados, que se refiere como el **criterios de Gante,** son de uso general por los genetistas. En la era moderna criterios clínicos fueron publicados en 1986 (Berlín), puesto al día en 1996 (Gante; Mesa 19.4), Y el segundo fue sometido a revisión en 2010 (Tabla 19.5).

Tabla 19.4 Criterios de Gante para hacer un diagnóstico de síndrome de Marfan

Criterios de diagnóstico Interpretación

ÍNDICE DE LA CAJA (sin antecedentes familiares contributivas):

- Los criterios principales deben estar presentes en al menos dos sistemas de órganos diferentes, además de la participación de un tercer sistema de órganos
- Si una mutación patógena conocida está presente, un criterio importante en un sistema de órganos más participación de un segundo sistema de órganos

Relativa de un CASE INDEX:

- La presencia de un criterio importante en la historia familiar, y en el principal criterio relativo en un sistema de órganos además de afectación de un segundo sistema de órganos

Sistema de órganos	Los criterios principales	Criterios menores
Esquelético	*cuatro* de estos deben estar presentes: en quilla pectus excavatum que requiere cirugía Reducido superior a la inferior relación de cuerpo de segmento o tramo: relación altura> 1,05 hipermovilidad de la muñeca y los pulgares desplazamiento medial del maléolo medial Radiológica protrusión acetábulos	Pectus excavatum hipermovilidad articular paladar ojival con dentales características faciales hacinamiento, incluyendo abajo fisuras palpebrales inclinadas que provocan pie plano
Ocular	ectopia del cristalino	córnea plana aumento de la longitud axial de los globo iris hipoplásicos
Cardiovascular	La dilatación de la aorta ascendente La disección de la aorta ascendente	Prolapso de la válvula mitral La dilatación o disección de torácica descendente o aorta abdominal por debajo de 50 años
Pulmonar	Ninguna	Espontánea ampollas apical neumotórax
De la piel / tejido conectivo	ectasia dural lumbosacra	Ninguna
historia familiar / genética	Pariente de primer grado que cumpla con los criterios	Ninguna
	Presencia de *FBN1* mutación, o de alto riesgo haplotipo en la familia MFS	Ninguna

Reproducido con permiso del De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al 1998 criterios de diagnóstico revisados para el síndrome de Marfan. Am J Med Genet. Lond: Wiley.

Tabla 19.5 Criterios Gante revisadas para hacer un diagnóstico de síndrome de Marfan

Para un diagnóstico de síndrome de Marfan (MFS) (sin antecedentes familiares):

(1) dilatación de la raíz aórtica (*Z* Puntuación ≥ 2) más ectopia del cristalino (2) dilatación de la raíz aórtica (*Z* Puntuación ≥ 2) más patógena *FBN1*
mutación
(3) dilatación de la raíz aórtica (*Z* Puntuación ≥ 2) más Score Sistémico ≥ 7
puntos (continuación)
(4) ectopia lentis más patógena *FBN1* mutación conocida con
diámetro de la raíz aórtica

Si la historia de la familia presentes (FH):

(5) ectopia lentis plus FH de MFS, como se definió anteriormente (6) Puntuación sistémica (≥ 7 puntos), además de FH de MFS (7) dilatación de la raíz aórtica (*Z* Puntuación ≥ 2 por encima de 20 años de edad; ≥ 3
por debajo de 20 años), además de FH de MFS

Característica sistémica Score	Puntos
Muñeca y el pulgar signo	3
Muñeca o pulgar signo	1
Pectus carinatum deformidad	2
pectus excavatum o asimetría del pecho	1
deformidad posterior del pie	2
pes planus Plain	1
Neumotórax	2
ectasia dural	2
protrusión acetabular	2
Reducción del segmento superior / inferior relación de segmento y aumento de la relación del brazo / la altura (Y no escoliosis severa)	1
La escoliosis o cifosis toracolumbar	1
la extensión del codo reducida	1
Los rasgos faciales (3/5 deben estar presentes): dolicocefalia, enoftalmos, downslanting fisuras palpebrales, hyoplasia malar, retrognatia	1
estrías en la piel	1
Miopía> 3 dioptrías	1
prolapso de la válvula mitral (todos los tipos)	1

Reproducido con permiso del Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al 2010 la nosología Gante revisado para el síndrome de Marfan. J Med Genet 47: 476-485.

Características clínicas

MFS es un trastorno del tejido conectivo fibroso, específicamente un defecto en la **fibrilina tipo 1, una glicoproteína codificada por el *FBN1*** gene. En los clásicos individuos presentación afectados son altos en comparación con los miembros de la familia no afectados, tienen laxitud de la articulación, un lapso de: relación de altura mayor que 1,05, una reducida superior a la proporción de cuerpo de **segmento inferior, deformidad pectus (Figura 19.20), Y la escoliosis. El defecto del tejido** conectivo da lugar a ectopia del cristalino (subluxación de la lente) en una proporción de (pero no todas) las familias y, muy importante, la dilatación de la aorta ascendente, que puede conducir a la disección. La última complicación es obviamente amenaza para la vida, y por esta razón el cuidado solo se debe tomar durante el diagnóstico. dilatación de **la aorta puede ser progresiva, pero la tasa de cambio puede ser reducida por β- bloqueo** adrenérgico (si tolerada) y antagonistas del receptor de angiotensina-II (propiedades similares a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). reemplazo quirúrgico debe llevarse a cabo si el diámetro alcanza 50-55 mm. El embarazo es un factor de riesgo para una mujer con MFS que ya tiene algo de dilatación de la aorta, y el seguimiento es muy importante.

Un diagnóstico de MFS requiere una evaluación clínica cuidadosa, las medidas del cuerpo en busca de evidencia de desproporción, ecocardiografía, evaluación oftalmológica, y, en algunos casos dudosos, resonancia magnética lumbar para buscar evidencia de ectasia dural. Ni el índice metacarpofalángica, una medición radiológica de la relación de estas longitudes del hueso de mano, ni paladar higharched, se considera que tienen cualquier valor diagnóstico. Cuando la historia familiar es no contributiva, una positiva

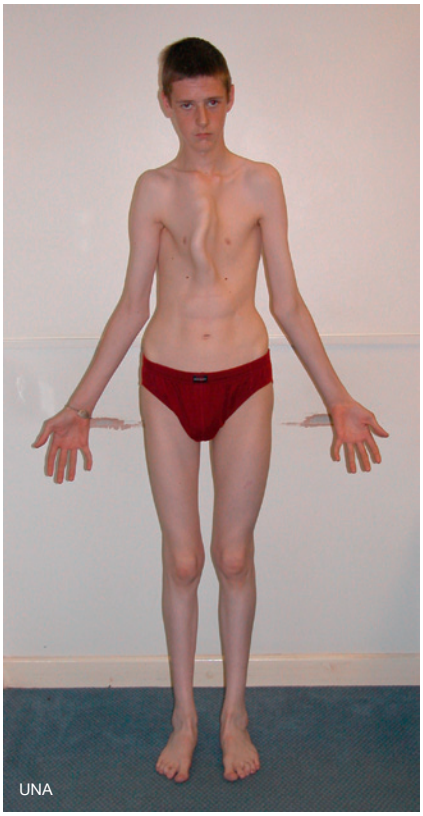




FIGURA 19.20 UNA, Un adolescente con síndrome de Marfan mostrando extremidades desproporcionadamente largos (aracnodactilia) y un ejemplo muy extrema de deformidad **ósea pecho; él también tiene una raíz aórtica dilatada. SEGUNDO, hipermovilidad articular** en la muñeca de una mujer con síndrome de Marfan; este aspecto también podría ser visto en otras condiciones joint-laxitud, como el síndrome de Ehlers-Danlos.

el diagnóstico se hace cuando el paciente tiene un mínimo de dos criterios principales, además de la participación de un tercer sistema de órganos en los Criterios de Gante (ver Tabla 19.4), Pero se propone un sistema ligeramente diferente de evaluación en los Criterios de Gante revisado (véase Tabla 19.5).

Genética

MFS sigue la herencia AD y la mayoría de los casos están relacionados con la gran *FBN1* gen en 15q21, con 65 exones que abarcan 200 kb y contiene cinco dominios distintos. El mayor de ellos, ocupando aproximadamente el 75% del gen, comprende aproximadamente 46 Factor de Crecimiento Epidérmico repeticiones (pag. 204). La búsqueda de las mutaciones causales en los pacientes afectados fue inicialmente muy difícil, pero ahora se han reportado cientos. La mayoría son de sentido erróneo y tienen un efecto dominante negativo, lo que resulta en menos de 35% de la cantidad esperada de fibrilina-1 en la matriz extracelular. Las mutaciones se también de vez en cuando han encontrado en los fenotipos relacionados tales como neonatal MFS, ectopia del cristalino familiar, síndrome Shrintzen-Goldberg, y el fenotipo MASS (prolapso de la válvula mitral, la miopía, la ampliación de la aorta borderline, la piel no específica y los resultados del esqueleto).



FIGURA 19.21 síndrome Loeys-Dietz (LDS). Un grupo de perma- nente, levantó manchas blancas que se ven debajo del párpado derecho. Estos se producen con frecuencia en LDS y pueden ser útiles en la fabricación de un diag- nóstico clínico en combinación con otras características.

Síndrome -Beal congénita contractural Aracnodactilia (CCA)

Esta fue probablemente la condición descrita originalmente por Antoine-Bernard de Marfan en 1896. Muchas de las funciones se superponen con MFS, pero hay menos tendencia a la dilatación de la aorta y sus consecuencias catastróficas. Los individuos tienen contracturas congénitas de sus dígitos, una hélice oreja arrugada, y en ocasiones marcada escoliosis. Es debido a mutado escriba 2 fibrilina (*FBN2),*

que comparte la misma estructura organizacional como la fibrilina-1 y mapas para 5q23.

Loeys-Dietz Síndrome (LDS)

aneurisma aórtico familiar no se limita a MFS y la condición más importante 'Marfan-como' es LDS. Esto también sigue la herencia AD y aneurismas puede ser agresivo y ocurrir antes de la cirugía mayor dilatación-tanto aórtica por lo general se recomienda cuando la medición en el seno de Valsalva alcanza 4,5 cm. Los resultados adicionales pueden incluir paladar hendido o úvula bífida, craneosinostosis, discapacidad de aprendizaje leve, y tortuosidad arterial generalizada con aneurismas que ocurren en otros lugares en la circulación. Algunos individuos tienen funciones superpuestas con MFS-de hecho, muchos de estos pacientes se supone que tienen MFS-antes de la prueba, pero no satisfacen plenamente los criterios aceptados genéticos Gante diagnóstico. Los pacientes afectados son más propensos a hernia simple, así como que tienen, cicatrices atróficas delgadas indistinguibles de tipo visto en el síndrome de Ehlers-Danlos. No lo hacen, sin embargo, se desarrollan ectopia del cristalino. Una característica inusual, y que puede ser útil para hacer un diagnóstico clínico, es la presencia de milia facial (Figura 19.21). Estos son pequeños quistes llenos de queratina, de color blanco perla, muy similares a los 'puntos de leche' visto en los recién nacidos (que no son permanentes). En los casos y las familias que fueron negativos para *FBN1* probando el gen de LDS fue identificada a través de un enfoque candidato. Factor de crecimiento transformante (TGF) de señalización (pag. 105) Se habían demostrado ser importantes en vascular y el desarrollo craneofacial en modelos de ratón, que condujo Loeys y colegas para secuenciar el TGF β receptor 2 (*TGFBR2)* de genes en un número de familias. mutaciones heterocigotas se encuentran en la mayoría de éstos, y en los otros se encontraron mutaciones sin sentido en el gen relacionado, *TGFBR1.*

Enfermedad familiar Torácica Aneurisma aórtico (FTAAD)

genetistas clínicos se les pide comúnmente para evaluar a los pacientes con dilatación de la raíz aórtica, aneurisma o disección, para las características de MFS, especialmente si son relativamente jóvenes. Aproximadamente el 20% de individuos con TAAD tiene un grado primera afectada relativa, a veces varios familiares afectados. En aproximadamente el 5% de TAAD un hallazgo asociado es la presencia de una válvula aórtica biscuspid (BAV) y BAV es común en la población en general, en la medida de aproximadamente 1%, y con frecuencia es familiar en su propio derecho-aproximadamente 20% de los que requieren cirugía tienen una historia familiar positiva.

En general, apenas un cuarto de toda la FTAAD se explica por mutaciones en los genes conocidos, y en la era de la secuenciación de próxima generación progreso regular se están realizando en la búsqueda de más. Es importante señalar que *abdominal* aneurisma aórtico es casi siempre debido a una combinación de otros factores como la edad, el tabaquismo, la hipertensión y la aterosclerosis, aunque en personas más jóvenes la posibilidad de síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) de tipo IV (tipo vascular) debe ser considerado. Común a todos los casos, sin embargo, es la degeneración y ruptura de las fibras elásticas, y la pérdida de células del músculo liso-llamada 'necrosis medial'.

La edad de inicio de FTAAD es muy variable y también puede ser asintomática hasta que un acontecimiento catastrófico repentina, como ocurre disección. Cuando se sospecha, por lo tanto, la revisión periódica de los familiares de primer grado por ecocardiografía, resonancia magnética o tomografía computarizada se indica, y un juicio puede ser necesaria sobre el momento de la cirugía de reemplazo de la raíz aórtica. Después de tipo vascular EDS MFS, CCA, LDS, y (EDS-IV) son excluidos, las pruebas genéticas en FTAAD no es en la actualidad muy gratificante, pero se espera que mejore. Las mutaciones en *ACTA2* de vez en cuando se ven donde FTAAD se asocia con BAV, y también hay informes de la *NOTCH1* gen que se encuentra implicado en este escenario. La mutación del *MYH11* gen, que codifica una proteína de cadena pesada de la miosina del músculo liso, se ve ocasionalmente y esto es importante debido a que su locus es 16p13.11, y microdeleciones que afectan a esta región están asociados con un mayor riesgo de dilatación de la aorta. Las mutaciones en *SMAD3* dar lugar a una forma sindrómica de FTAAD síndrome que se asemeja a LDS-Loeys-Dietz

Tipo 3-incluyendo la osteoartritis de inicio temprano, sobre todo en la base de las rodillas, la columna vertebral y el pulgar.

Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS)

EDS es una familia de condiciones del tejido conectivo típicamente caracterizados por la tríada de hipermovilidad articular, hiperextensibilidad de la piel, y la curación anormal y retardada de la herida. Cuando todos los aspectos de esta tríada son florido en sus manifestaciones el paciente generalmente tiene tipo EDS-Classic, o tipos de EDS I y II (combinado) en la clasificación de más edad (Tabla 19.6). piel hiperextensibles se ilustra en la Figura 21.1 , Articulación (muñeca) hipermovilidad en Figura 19.20 *segundo* , y la piel presenta en Figura 19.22 -respectivamente: piel floja, cicatrices anormales, y esferoides subcutáneos, que comprenden grumos fibroadiposo calcificadas y se pueden ver en el tipo clásico (pero no suele ser del tipo Hipermóvil).

No es posible aquí para hacer justicia a la enorme variedad de características clínicas y las complicaciones que pueden ocurrir como consecuencia de estos diversos trastornos laxitud / fragilidad de los tejidos. Es importante, sin embargo, para apreciar lo siguiente:

- La laxitud articular es común en la población general, afectando quizás el 10% de los adultos y un tercio de los niños, pero sólo cuando hay *no* problemas o síntomas que se acompañan se justifica para diagnosticar ' *benigno* síndrome de hipermovilidad articular'.
- hipermovilidad articular se evaluó mediante la puntuación de Beighton (Tabla 19.7), Que ha demostrado ser reproducible y fiable, a pesar de que no incluye todas las articulaciones (por ejemplo, los hombros, tobillos).
- En la práctica clínica tipo EDS-Hipermóvil (anteriormente EDS III, y *aka* 'Síndrome de hipermovilidad articular') es la entidad más común encontrado, y todos los otros tipos de EDS son relativamente raros.

La gestión de este grupo de trastornos es nada fácil y los médicos deben ser conscientes de los siguientes:

- Cuando retraso en la curación y cicatrización atrófica es parte del trastorno (por ejemplo, SED tipo clásico) se requieren medidas adicionales para garantizar la cicatrización de heridas después de un trauma o cirugía,
es decir, suturas para permanecer por un período más largo.
- tipo EDS-Hipermóvil es acompañado generalmente, a un grado variable, por dolor generalizado crónica que afecta el sistema musculoesquelético, fatiga crónica, y una gama de la disfunción del sistema nervioso autónomo tales como el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), el reflujo y síndrome de intestino irritable (IBS), y pobre control de temperatura (distérmica); Además, la anestesia local para procedimientos dentales y tratamiento del dolor en la mano de obra es a menudo sólo parcialmente eficaz. Por desgracia, estos aspectos no se reflejan en los términos de diagnóstico utilizados.

Tabla 19.6 La Clasificación de Villefranche Síndrome de Ehlers-Danlos, genes asociados (si se conoce), y la terminología de equivalencia en la antigua clasificación

Clasificación Villefranche de 1997, con los criterios principales	Gen (s) y la herencia Pattern	El ex Clasificación
Clásico hiperextensible piel atrófica cicatrices hipermovilidad articular	*COL5A1, COL5A2* ANUNCIO	SED tipo I (gravis) Tipo de EDS II (mitis)
hipermovilidad , Piel aterciopelada Smooth (+ / - hiperextensible) hipermovilidad articular (+ / - subluxaciones recurrentes / dislocaciones)	AD no conocida	EDS tipo III
Vascular Delgada, piel translúcida Arterial / intestinales / fragilidad uterina o ruptura contusiones rasgos faciales característicos (apariencia 'acrogeric')	*COL3A1* ANUNCIO	EDS tipo IV
kyphoscoliotic La escoliosis congénita y progresiva fragilidad escleral, la rotura del globo ocular, hipotonía hipermovilidad articular	*PLOD1* (Lisil hidroxilasa 1) AR	Tipo de EDS VI
Arthrochalasis hipermovilidad articular (+ / - subluxaciones recurrentes / dislocaciones) congénita luxación de cadera bilateral	*COL1A1, COL1A2 (* mutaciones específicas) ANUNCIO	
Dermatosparaxis fragilidad severa en la piel redundante, flacidez de la piel	*ADAMTS2* Arkansas	
Tipos rara caracterizada Después de Villefranche		
La tenascina-X deficiente	*TNXB* Arkansas	
Kyphoscoliotic con miopatía y sordera	*FKBP14* Arkansas	
Musculocontractural	*CHST14* Arkansas	
Con heterotopía nodular periventricular	*FLNA* XLD	

Reproducido con permiso del Beigthon P, De Paepe A, B Steinmann, et al 1998 síndromes de Ehlers-Danlos: nosología revisada, Villefranche, 1997. Fundación Nacional de Ehlers-Danlos (EE.UU.) y de Ehlers-Danlos Support Group (Reino Unido). Am J Med Genet; 77: 31-7.



FIGURA 19.22 **El síndrome de Ehlers-Danlos. UNA, La piel suelta sobre una articulación de la rodilla; SEGUNDO, y anchas, finas cicatrices atróficas, también a través de una articulación de la rodilla; DO,** esferoides subcutáneos en la cara medial del talón de este paciente.

- EDSIV conlleva riesgos que amenazan la vida debido a la importante arterial o la ruptura de órganos, y el tratamiento quirúrgico debe ser cuidadosamente evaluados.

Pseudoxantoma elástico (PXE)

PXE es un trastorno del tejido conectivo específico, que afecta principalmente a tejido elástico, que puede presentar en una variedad de formas debido a manifestaciones se producen en la piel, los ojos, los sistemas cardiovasculares y gastrointestinales. Por lo general, las agrupaciones de xantoma-como-papules- lesiones se producen en la región del cuello y de flexión (Figura 19.23 *UNA*), y estrías angioides pueden ser vistos en el examen de la retina rutina (Figura 19.23 *segundo*). Se diagnostica normalmente en la edad adulta y la esperanza de vida probablemente no se reduce, aunque los pacientes pueden sufrir dolor de claudicación intermitente y / o angina de pecho, hemorragia gastrointestinal, y la pérdida visual debido a veces a complicaciones retinianas secundarias tales como la hemorragia y cicatrización.

La biopsia de piel muestra la calcificación de las fibras elásticas fragmentadas. La condición sigue herencia autosómica recesiva y sólo un gen está implicado, a saber, *ABCC6 (* 16p13.1), que codifica una proteína de casete de unión a ATP.

Tabla 19.7 La puntuación de Beighton para la evaluación de Hiperlaxitud Articular

Característica / rango de movimiento	Negativo	Unilateral	Bilateral
dorsiflexión pasiva del quinto dedo> 90 °	0	1	2
flexión pasiva del pulgar al antebrazo	0	1	2
La hiperextensión de los codos> 190 °	0	1	2
La hiperextensión de las rodillas> 190 °	0	1	2
La flexión de tronco, rodillas completamente extendido, las palmas descansando sobre el suelo	0	1	

Una puntuación de ≥ 5 indica hipermovilidad significativa.



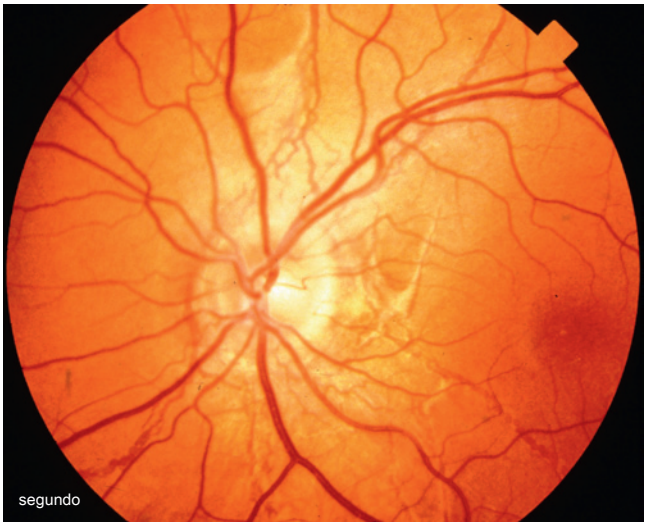


FIGURA 19.23 pseudoxantoma elástico. **UNA,** lesiones Xantoma-como de racimo en zonas de flexión, tales como el codo y el cuello;
SEGUNDO, estrías angioides se ven en el fondo de la retina.

Trastornos renales

El riñón se muy frecuentemente implicada en la enfermedad genética y hereditaria, ya sea en el bruto estructural nivel, ultraestructural, o metabólica. Las pruebas básicas de la función renal se llevan a cabo de forma rutinaria en la medicina pediátrica y de adultos, y también hay generalmente un bajo umbral para la realización de estudios de imagen-ultrasonografía inicialmente. Por lo tanto, la afectación renal se debe considerar en casi cualquier configuración cuando se diagnostica un síndrome inusual y, por el contrario, el diagnóstico de un síndrome subyacente debe ser considerado cuando la presentación primaria es la renal.

Dismórfico Síndromes y afectación renal

Todas las variedades de anomalías estructurales pueden ocurrir a través de una gama muy amplia de condiciones. agenesia renal puede ser parte de branchiooculo-facial (pag. 115 y Figura 9.22 , pag. 116), Deleción 22q11.2 / DiGeorge (pag. 245), Goldenhar (también conocido como óculo-aurículo-vertebral espectro, ver Tabla 9.5 , pag. 117) Y Kallmann (pag. 245 síndromes), así como embriopatía diabética (pag. 227). ectópico o riñones supernumerarios se han reportado en Baller-Gerold, flotante-puerto, además Peters, Schinzel-Giedion y la carga (pag. 230) síndromes. Síndromes múltiples quistes y / o displasia son una característica de TS (pag. 280), Enfermedad de Von Hippel-Lindau (pag. 195), Y quistes renales y diabetes (RCAD). Entre las condiciones más raras con quistes son Alagille (pag. 107), Kaufman-McKusick, Meckel, Simpson-Golabi-Behmel (SGB), y BeckwithWiedemann (BWS) síndromes, así como diversos ciliopatías (pag. 115), Tales como Bardet-Biedl, Jeune y los síndromes polidactilia corto de costilla; y condiciones metabólicas incluyendo el síndrome de Zellweger y aciduria glutárica tipo II no debe ser olvidado. agrandamiento de los riñones pueden ser parte de BWS (pag. 79), SGB, Perlman, y Proteus síndromes, así como una serie de trastornos metabólicos tales como Galactosialidosis, aciduria glutárica tipo II, y enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo 1 (pag. 260). Es importante apreciar, sin embargo, que hay una gran variabilidad y la superposición en estas manifestaciones renales a través de diferentes trastornos; cualquier combinación de anomalías estructurales, múltiples quistes / displasia y riñones ectópicos puede producirse en, por ejemplo, branquio-oto-renal (ver Tabla 9.5 , pag. 117), PallisterHall (pp. 107 , 112), Digitales oral-facial, Townes-Brocks, y RCAD síndromes, así como la VATER / VACTERL (pag. 219) Y las asociaciones MURCS. Por lo tanto, con algunas excepciones, como regla general hay poca especificidad o sensibilidad en estas anomalías estructurales y las conclusiones sobre imágenes renales, ya sea por ultrasonido o resonancia magnética, puede ser un reto para el radiólogo. Sin embargo, los angiomiolipomas de TS por lo general se pueden distinguir (véase Figura 11.4 , pag. 146), Así como los múltiples quistes de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), por ejemplo. También es posible distinguir la enfermedad quística de la entidad conocida como *displasia renal quística,* que en la mayoría de los casos es probablemente una consecuencia de los eventos de interrupción en el desarrollo temprano, aunque de vez en cuando las familias que muestran la herencia autosómica dominante se han descrito.

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

PQRAD es un trastorno de un solo gen común, probablemente afecta al menos a 1 de cada 1000 personas y, ya que conduce a la enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) por la mediana edad (~ 50% en 60 años de edad), constituye una carga significativa sobre los servicios de diálisis y trasplante . La característica clave es el desarrollo progresivo y la ampliación de los quistes renales bilaterales (Figura 19.24), Detectable por ultrasonido en al menos el 90% de los enfermos por 20. El desarrollo de la hipertensión y la progresión a ESRD es muy variable, y de hecho no puede ocurrir en toda la edad. También es un trastorno multisistémico con hepática y quistes pancreáticos, aneurismas arteriales intracraneales, y prolapso de la válvula mitral a veces y dilatación de la raíz aórtica, que se producen. Existe un riesgo significativo de hemorragia subaracnoidea, poniendo de relieve la importancia del tratamiento de la hipertensión con eficacia.

Dos genes están asociados con ADPKD- *PKD1 (* 16p13.3) y *PKD2 (* 4q22.1). mutado *PKD1* representa aproximadamente el 85% de los casos y, en general, se asocia con una enfermedad más grave, y una mayor probabilidad de ESRD, de *PKD2.* En la práctica clínica, sin embargo, las pruebas genéticas raras veces se emplea, en parte debido a mutaciones tienden a ser 'privado' a las familias individuales, pero sobre todo porque la ecografía suele ser un método sencillo de hacer un diagnóstico, especialmente en el contexto de una historia familiar. *PKD1* pasa a ser muy estrecha en 16p13.3 a la *TSC2* gen (para la esclerosis tuberosa) y una deleción de genes contiguos que implica tanto da lugar a TS con riñones poliquísticos graves, a veces detectables en el útero.

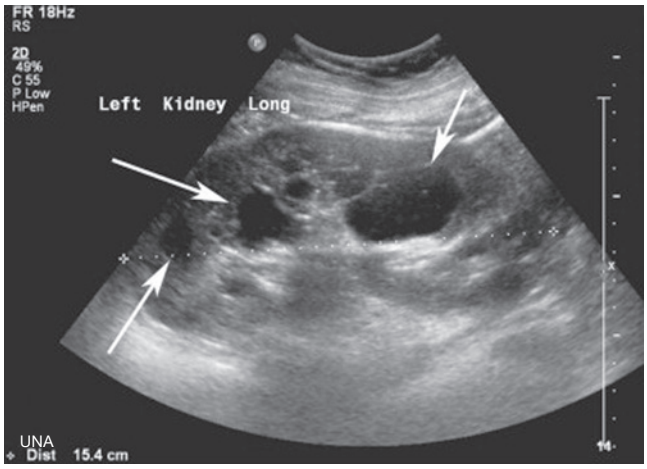




FIGURA 19.24 **enfermedad autosómica dominante poliquística del riñón (PQRAD). UNA,** Ultrasonido de un riñón izquierdo ampliada en un niño, que muestra múltiples quistes simples (flechas) **de tamaño variable. SEGUNDO,** En el mismo paciente, una imagen de eco coronal gradiente T2 que muestra múltiples quistes renales a lo largo de ambos riñones. (*Reproducido de Allan PL, Baxter GM, Weston MJ 2011 Clinical Ultrasound 3 ed. Elsevier.)*

Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD)

Como podría predecirse, ARPKD es mucho más raro que PQRAD y también mucho más grave. Se puede presentar antes del parto con oligohidramnios, que conlleva un riesgo significativo de hipoplasia pulmonar y dificultad respiratoria después de la entrega, pero la mayoría de los niños son diagnosticados en el período neonatal. La mortalidad en el primer año es de hasta un tercio, pero las tasas de supervivencia son mucho mejores para aquellos que llegan al segundo año de vida. Enfermedad renal terminal afecta a aproximadamente el 50% de los niños en la primera década. Aparte de los aspectos renales enfermedad hepatobiliar es muy común, dando lugar a la hipertensión portal hepato-esplenomegalia progresiva y, finalmente, debido a la fibrosis periportal. Estas complicaciones a largo plazo son cada vez más evidente a medida que la enfermedad renal es administrado de manera más eficaz, por ejemplo, por trasplante, en los supervivientes.

Los riñones son generalmente muy ampliada de modo que la ecografía es muy sensible; también es muy específico con ecogenicidad aumentada y una pobre diferenciación córtico-medular. Estos hallazgos, junto con evidencia de la participación hepatobiliar, son de diagnóstico. Hasta el momento, sólo un gen es conocida por ARPKD- *PKHD1 (* 6p21). pruebas de genética molecular cuando se cumplen los criterios clásicos no es esencial para el diagnóstico, pero puede ser útil en los casos leves donde hay duda, y si los padres solicitan las pruebas prenatales en embarazos posteriores.

Nefronoptisis (NPHP) y la enfermedad renal medular quística (MCKD)

Nefronoptisis tipo 1 es una enfermedad de aparición temprana y la causa genética más común de insuficiencia renal en la infancia; se sigue la herencia autosómica recesiva. Es causada por mutaciones en *NPHP1 (* 2q13) y se caracteriza por la fibrosis y la formación de quistes en la unión medular o corticomedular (Figura 19.25). De hecho, sin embargo, una serie de loci para los trastornos que ofrecen nefronoptisis son conocidos; Cuando esto ocurre en combinación con retinitis pigmentosa esto describe síndrome SeniorLoken, con cerebelosa vermis hipoplasia síndrome de Joubert (ver Tabla 9.6 , pag. 117), Y con encefalocele y polidactilia síndrome de Meckel-Gruber (pag. 224). Como la mayoría de las proteínas alteradas por los diferentes genes se localizan en el cilio estos trastornos se clasifican correctamente como ciliopatías (pag. 115).

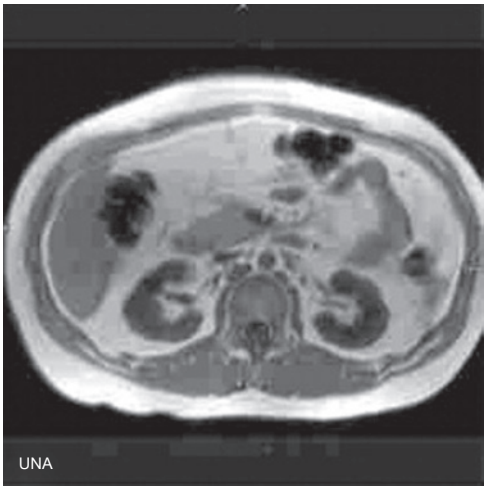




FIGURA 19.25 Nefronoptisis y enfermedad renal quística medular. MR tomografía de los riñones en un paciente con neph- ronophthisis tipo 1, que muestra múltiples **quistes en la unión Lary corticomedul-. UNA,** Vista axial; **SEGUNDO,** vista coronal. (*Reproducido con permiso de Geary DF, Schaefer 2008 F Integral de Nefrología Pediátrica, 1 ed. Mosby Elsevier.)*

MCKD aparición en el adulto una vez se pensó que era una forma de aparición tardía de la misma condición en lo que ahora conocemos como NPHP pero, aunque hay características que se solapan en la ecografía renal, es una entidad separada codificada por *MUC1* (1q22). Puede dar lugar a la hipertensión, hiperuricemia y gota, y ESRD puede sobrevenir alrededor de 60 años de edad.

Síndrome de Alport (AS)

AS es una delgada nefropatía membrana basal debido a anomalías en el colágeno de tipo IV y la biopsia renal con microscopía electrónica que se requiere para diagnosticar las características a un nivel ultraestructural. La enfermedad renal es progresiva, comenzando con hematuria microscópica, seguido por proteinuria, deterioro de la función renal y enfermedad renal terminal. tono alto progresiva pérdida de la audición neurosensorial (HNS) también se produce, por lo general sintomático a finales de la infancia o la adolescencia temprana, y en el ojo una forma prácticamente patognomónica de lenticono anterior, así como maculopatía y cambios corneales son evidentes.

El colágeno de tipo IV comprende seis cadenas diferentes, cada una codificada por su propio gen. Las anomalías en tres *COL4A3, COL4A4,* y *COL4A5* -son implicado en AS. De estos, *COL4A5* está ligado a X (XLAS) y representa aproximadamente el 80% de AS, con el resto dividido casi por igual entre los otros dos (tanto en el cromosoma 2). XLAS es un trastorno grave que todos los varones afectados eventualmente desarrollan ERT-aproximadamente el 90% en 40 años y aproximadamente el 90% de desarrollar HNS. El sello distintivo en la primera etapa es persistente hematuria microscópica. las mujeres 'Carrier' son también significativamente en riesgo, con más del 90% que muestra microhematuria y aproximadamente un tercio de desarrollar ESRD por la edad 60. La selección de las personas en riesgo, mediante análisis de orina, debe comenzar a mediados de la infancia.

Para el 20% de AS causada por mutado *COL4A3* o *COL4A4,* herencia AR (ARAS) es aproximadamente tres veces más comunes como la EA, y éste tiende a seguir un curso más suave y lentamente progresiva. Es potencialmente es confuso, sin embargo, que aproximadamente el 50% de los portadores de ARAS mostrarán micro-hematuria, por lo que esta prueba no puede ser útil para tratar de establecer el patrón de herencia.

Trastornos tubular renal

Esto abarca una amplia gama de trastornos que afectan a todos los aspectos de mineral, iones, agua y el equilibrio ácido-base para la que la función renal es la clave de hecho, mucho se ha aprendido acerca de la fisiología renal normal a través de su comprensión. Individualmente, estos diversos trastornos son raros, pero el conocimiento es importante porque muchos se pueden gestionar de manera satisfactoria. Un conocimiento básico de ultraestructura renal normal es esencial-de glomérulo de túbulo proximal, a asa de Henle, a túbulo distal, y, finalmente, el conducto colector.

Para un grupo de trastornos, en particular los relacionados con-sal homeostasis-hay una interacción vital con el sistema endocrino, es decir, la glándula suprarrenal, y éstos están incluidos, ya que abarcan causas más monogénicas de hipertensión. Sal trastornos que pierden son distintos. Los trastornos de agua fracaso balanza de reabsorción-se conocen como diabetes insípida nefrogénica, con un 90% de los casos son la forma XL. El riñón es incapaz de responder a la vasopresina (ADH), resultando en poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento y retraso del crecimiento presentadoras en la infancia por lo general. Cuando el conducto colector falla para eliminar el exceso de ácido en circulación en la orina esto describe acidosis tubular renal, que es heterogénea y a veces una consecuencia secundaria de diversos fármacos. Además de estas condiciones hay un número de diferentes heredado, metabólicas,

Aunque no es una lista exhaustiva de condiciones, las más importantes se resumen en Tabla 19.8 .

Trastornos de la sangre

Las hemoglobinopatías han sido cubiertos en otros lugares capítulo 12 . Por supuesto, hay otros numerosos hereditarios raros

Tabla 19.8 Enfermedades monogénicas tubular renal

Condición	Gen (s) (cromosoma)	Herencia	Bioquímica de efecto (s)	Efecto Clínico (s)	Tratamiento
Los trastornos hipertensivos / retiene sal					
aldosteronismo Glucocorticoidremediable (GRA)	*CYP11B2 / CYP11B1* quimera (8q24)	ANUNCIO	↑ La aldosterona ↓ La renina leve ↓ potasio	Riesgo de accidente cerebrovascular	La espironolactona dexametasona amilorida
11- β hidroxilasa	*CYP11B1* (8q24)	Arkansas	aldosterona suprimido ↓ Potasio ↑ esteroides sexuales	virilización	dexametasona
17- α hidroxilasa	*CYP17A1* (10q24)	Arkansas	aldosterona suprimido ↓ Potasio ↓ esteroides sexuales	La amenorrea primaria infantilismo sexual	dexametasona
síndrome de Liddle	*B* o γ *(ENAC* 16p12)	ANUNCIO	aldosterona suprimido ↓ La renina leve ↓ potasio	hipertensión leve	amilorida
Seudo-hipoaldosteronismo tipo 2 (la PHA2; síndrome de Gordon)	Chrom. 7 [PHA2A] *WNK4* (17q21) [PHA2B] *WNK1* (12p13) [PHA2C] *KLHL3* (5q31) [PHA2D] *Cul3* (2q36) [PHA2E]	ANUNCIO	↑ Potasio ↑ cloruro de acidosis	Las anomalías dentales baja estatura	Los diuréticos tiazídicos

Tabla 19.8 Monogénica tubular renal Trastornos-cont

Condición	Gen (s) (cromosoma)	Herencia	Bioquímica de efecto (s)	Efecto Clínico (s)	Tratamiento
Trastornos por pérdida de sal					
Seudo-tipo hipoaldosteronismo 1A (PHA1A)	*NR3C2 (* 4q31)	ANUNCIO	↑ Potasio ↓ Sodio ↑ La aldosterona ↑ La renina acidosis leve	vómitos neonatal / deshidratación	Sintomática (mejora con la edad)
Seudo-tipo hipoaldosteronismo 1B (PHA1B)	*(ENAC* 16p12)	ANUNCIO	↑ Potasio ↓ Sodio ↑ La aldosterona ↑ La acidosis renina	Neonatal vómitos / deshidratación (grave)	sintomático agresivo (puede persistir)
síndrome de Gitelman	*SLC12A3 (* 16q13)	Arkansas	↓ Potasio ↓ Magnesio ↓ Cloruro de hipocalciuria alcalosis	Debilidad tetania (asintomáticos)	De magnesio y de potasio suplementos diuréticos tiazídicos
síndrome de Bartter	*SLC12A1 (* 15q21) [Tipo 1] *KCNJ1 (* 11q21) [Tipo 2] *CLCNKB (* 1p36) [Tipo 3] *BSND (* 1p32) [Tipo 4A] simultánea *CLCNKA y CLCNKB (* 1p36)	Arkansas	↓ Potasio ↓ Cloruro ↑ La aldosterona ↑ La renina hipercalciuria (hipocalciuria en el tipo 3) alcalosis	Los tipos 1 y 2: Presentación prenatal con insuficiencia polihidramnios deshidratación para prosperar en Sordera Tipo 4	reemplazo agresivo de sodio y de potasio indometacina
Trastornos del equilibrio hídrico					
diabetes insípida nefrogénica	*AVPR2 (* Xq28) *AQP2 (* 12q13)	XL AR, AD (raro)	↑ Sodio	Poliuria polidipsia Vómitos Retraso en el desarrollo	Los diuréticos tiazídicos amilorida dieta baja en sodio
Acidosis tubular renal					
RTA tipo 1, distal	*SLC4A1 (* 17q21)	ANUNCIO	↑ cloruro de leve ↓ potasio acidosis leve	Inicio tardío pérdida ósea nefrolitiasis Nefrocalcinosis mineral (asintomática)	citrato de bicarbonato
RTA tipo 2, proximal *SLC4A4 (* 4q13)		Arkansas	↑ cloruro de leve ↓ potasio acidosis severa	Inicio temprano retraso del crecimiento discapacidad de aprendizaje opacidades de la córnea	bicarbonato +
RTA con sordera	*ATP6B1 (* 2p13)	Arkansas	↑ Cloruro ↓ El potasio acidosis severa	La infancia o la niñez Crecimiento fracaso Vómitos / deshidratación progresiva HNS raquitismo nefrolitiasis	citrato de bicarbonato
RTA con fines sordera inicio	*ATP6V0A4 (* 7q34)	Arkansas	↑ Cloruro ↓ El potasio acidosis severa	La infancia o la niñez Crecimiento fracaso Vómitos / deshidratación progresiva HNS raquitismo nefrolitiasis	citrato de bicarbonato
Osteopetrosis con RTA	*CA2 (* 8q21)	Arkansas	↑ fosfatasa ácida acidosis leve	Discapacidad de aprendizaje corta estatura Características de osteopetrosis	Bicarbonato
Trastornos renales Stone-Forming					
Enfermedad de Dent	*CLCN5 (* Xp11)	SG	hipercalciuria	nefrolitiasis	Las medidas de apoyo mayor ingesta de líquidos
cistinuria	*SLC3A1 (* 2p21) [Tipo A] *SLC7A9 (* 19q13) [Tipo B] *SLC3A1 y SLC7A9* [Tipo AB]	AR, AD	Aminoaciduria- transporte defectuoso de cisteína y otros aminoácidos dibásico en el túbulo proximal	nefrolitiasis	El aumento de la ingesta de líquidos restricción dietética de metionina y citrato de sodio Bicarbonato

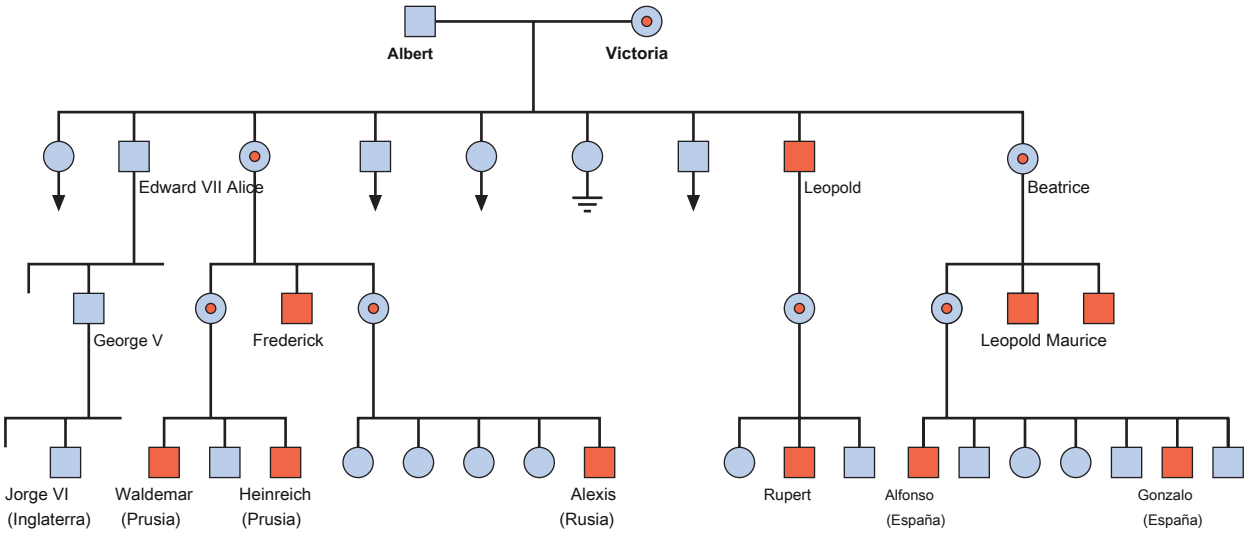


FIGURA 19.26 Pedigrí muestra la segregación de la hemofilia entre los descendientes de la reina Victoria.

trastornos de la sangre que afecta a diferentes componentes y factores de coagulación, y para concluir este capítulo nos limitamos a la más común y conocida.

Hemofilia

Hay dos formas de hemofilia: A y B. **la hemofilia A** es el trastorno más común grave heredado la coagulación, con una incidencia de aproximadamente 1: 5.000 varones, causada por una deficiencia de factor VIII. Esto, junto con factor IX, juega un papel crítico en la activación de la vía intrínseca de la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que forma el marco estructural de la sangre coagulada. Históricamente, la hemofilia fue reconocido en el Talmud judío, y hace 2000 años, las autoridades religiosas excusado de la circuncisión de los hijos de las hermanas de una madre que había dado a luz a un niño afectado. La reina Victoria fue un portador y, además de tener un hijo afectado-Leopoldo, duque de Albany-que transmite la enfermedad a través de dos de sus hijas a la mayoría de las familias reales de Europa (Figura 19.26).

La hemofilia B afecta aproximadamente a 1: 40.000 varones y es causada por una deficiencia del factor IX. Es también conocido como **enfermedad de Christmas (** después de que el primer niño diagnosticado en Oxford en 1952), mientras que la hemofilia A se refiere a veces como 'la hemofilia clásica'.

Características clínicas

Estos son similares en ambas formas de hemofilia y varían de hemorragia leve tras un traumatismo importante o cirugía para la hemorragia espontánea en los músculos y articulaciones. La gravedad clínica se correlaciona estrechamente con la reducción de la actividad del factor VIII o IX. Los niveles por debajo del 1% se asocian generalmente con una tendencia hemorrágica severa desde el nacimiento. Hemorragia en las articulaciones provoca dolor e inflamación severos que, de ser recurrente, causa una artropatía progresiva con discapacidad grave (Figura 19.27). Dentro de las familias varones con el trastorno por lo general se ven afectados en un grado similar.

La base del tratamiento tanto para la hemofilia A y B es la terapia de reemplazo. concentrados de factor de coagulación se pueden hacer a partir de sangre humana donada pero el proceso de purificación deben ser robustas con el fin de evitar la transmisión de virus tales como el VIH / SIDA, que ha sido un problema en el pasado. Un alcalde

dificultad, sin embargo, es que los anticuerpos pueden desarrollar que destruyen el factor (s) de coagulación desde el principio. Estos anticuerpos, llamados inhibidores, se desarrollan en aproximadamente una cuarta parte de los enfermos de hemofilia A grave y hasta un 5% de las personas con hemofilia

B. Estas condiciones son, por tanto, los candidatos principales para la

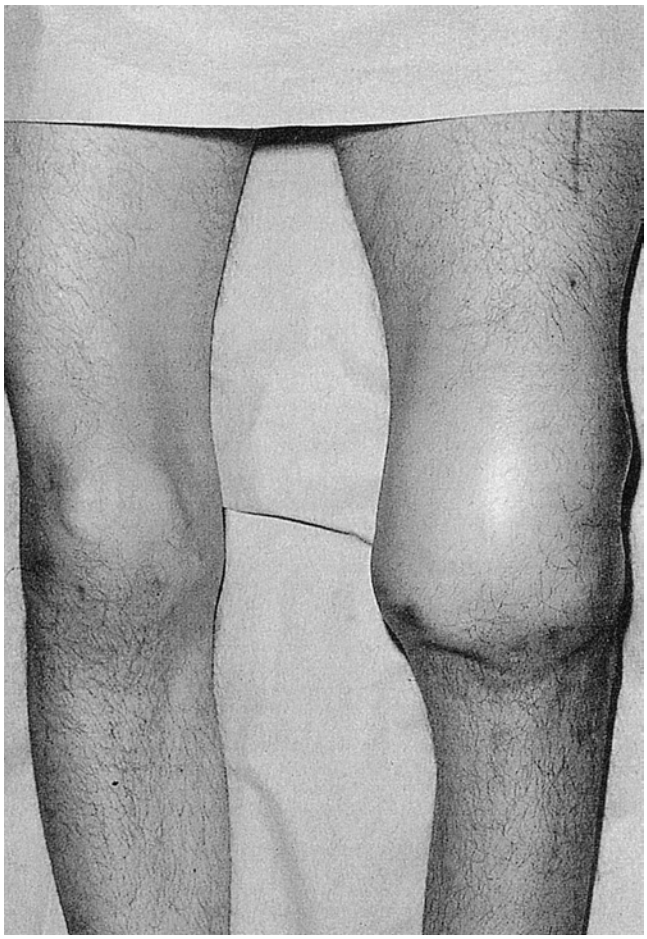


FIGURA 19.27 Las extremidades inferiores de un varón con hemofilia que muestra el efecto de la hemorragia recurrente en las rodillas. (*Por cortesía del Dr. G. Dolan, Hospital Universitario, Nottingham, Reino Unido).*

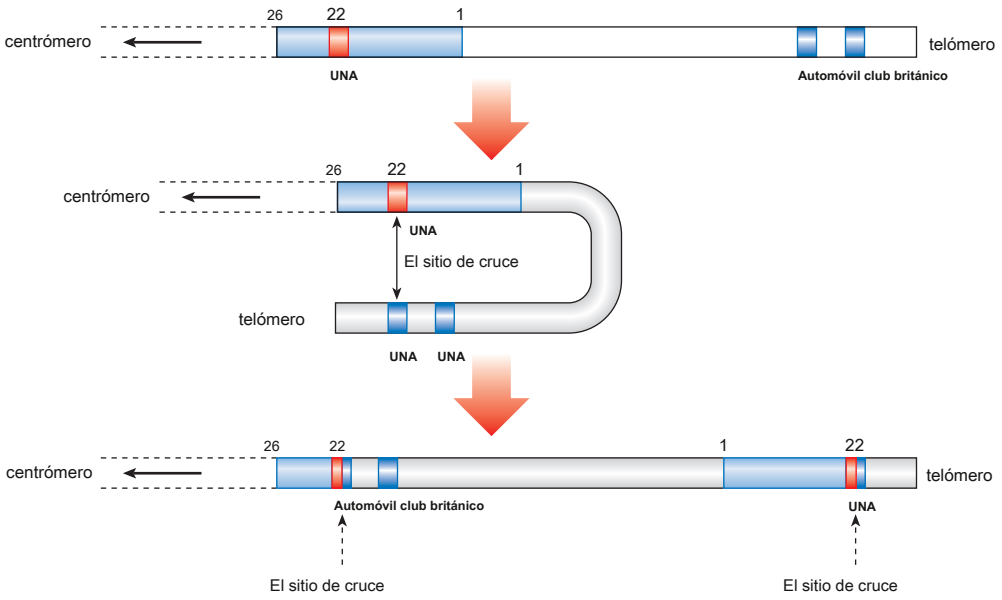


FIGURA 19.28 Cómo intracromosómica recombinación provoca la inversión 'flip', que es la mutación más común que se encuentra en la hemofilia A. severa (*Adaptado de Lakich D, Kazazian HH, Antonarakis SE, Gitschier J 1993 Inversions interrumpir el gen del factor VIII son una causa común de la hemofilia grave A. Nat Genet. 5: 236-241)*

el desarrollo de nuevas terapias como la terapia génica, pero hasta el momento no ha habido ningún avance importante.

Genética

Ambas formas de herencia recesiva ligada al cromosoma X hemofilia espectáculo y los loci están cerca-Factor VIII en Xq28 y Factor IX en Xq27.1.

la hemofilia A

los *factor VIII* génica comprende 26 exones y se extiende 186 kb con un transcrito de ARNm de 9 kb. Las eliminaciones representan aproximadamente el 5% de todos los casos y por lo general causan ausencia completa de *factor VIII* expresión. Además, cientos de marco de lectura, sin sentido, y mutaciones sin sentido se han descrito, además de inserciones y una inversión del intrón 22, que representa aproximadamente una sexta parte de todas las mutaciones y casi el 40% de las mutaciones en los casos graves (población del Reino Unido). Esto es causado por la recombinación entre un pequeño gen llamado *F8A* situado dentro del intrón 22 y secuencias homólogas aguas arriba de la *factor VIII* gen (Figura 19.28). La inversión interrumpe el *factor VIII* gen, resultando en muy baja actividad de factor VIII. La prueba genética es sencillo pero la detección de las numerosas otras mutaciones requiere la secuenciación directa.

Como en DMD, mutaciones puntuales por lo general se originan en las células germinales masculinas mientras que surgen deleciones principalmente en la hembra. La inversión intrón 22 muestra un mayor que 10 veces mayor tasa de mutación en el macho en comparación con las células germinales femeninas, probablemente porque Xq no aparearse con un cromosoma homólogo en la meiosis-tan macho que no es mucho mayor oportunidad para intracromosómica recombinación que se produzca a través de un bucle de Xq distal (ver Figura 19.28).

los niveles de Factor VIII son aproximadamente el 50% de lo normal en las mujeres portadoras, muchos de los cuales muestran una predisposición sangrado. La detección del portador utilizado se basa en el ensayo de la relación de la actividad del factor VIII coagulante con el nivel de antígeno del factor VIII pero, como con ensayo de CK en DMD, esto no siempre es discriminación conservador. La secuenciación directa de los genes es ya algo habitual. El análisis de ligamiento en ocasiones puede ser útil para resolver el estado de portador.

La hemofilia B

El factor IX (*F9)* gen comprende 8 exones y es de 34 kb de longitud. Más de 800 diferentes mutaciones puntuales, deleciones e inserciones se han reportado pero el análisis de sólo 2,2 kb del gen detecta la mutación en el 96% de los casos. Una forma variante rara conocida como **hemofilia B Leyden** muestra la característica extremadamente inusual de expresión dependiente de la edad. Durante la infancia la enfermedad es muy grave, con niveles de factor IX de menos del 1%. Después de la pubertad los niveles aumentan a entre 40% y 80% de lo normal y que se resuelve la condición. La hemofilia B Leyden está causada por mutaciones en el promotor, y esta denominada región específica Leyden (LSR) se ha reducido a aproximadamente 50 pb entre los nucleótidos - 34 y 19, es decir, en el 5 ' no traducida del *F9* gene. Las mutaciones perturban sitios para ciertos factores potenciadores / transcripción vinculante, pero el LSR también contiene un elemento de respuesta a andrógenos, y con el inicio de la pubertad *F9* reanuda la expresión y los efectos de la mutación se omiten.

OTRAS LECTURAS

Bates, G., Harper, PS, Jones, L., 2002. enfermedad de Huntington, la tercera ed. Oxford University Press, Oxford.

Una revisión exhaustiva de los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad de Huntington.

Emery, AEH, 2002. Las distrofias musculares. The Lancet 359, 687-695.

Un excelente y sucinta visión general de las distrofias musculares más frecuentes.

Emery, AEH, Emery, MLH, 2011. La historia de una enfermedad genética: distrofia muscular de Duchenne o la enfermedad de Meryon, segunda ed. Oxford University Press, Oxford.

La historia definitiva de las primeras descripciones de la distrofia muscular de Duchenne.

Emery, AEH, Muntoni, F., 2003. distrofia muscular de Duchenne, tercera ed. Oxford University Press, Oxford.

Una monografía detallada revisión de la historia, las características clínicas y la genética de Duchenne y la distrofia muscular de Becker.

Ferner, RE, Huson, S., Evans, DGR, 2011. Neurofibromatosis en la práctica clínica. Springer-Verlag London Limited.

Una descripción muy completa de Lo diferente tipos de neurofibromatosis.

Flinter, F., Maher, E., Saggar-Malik, A., 2003. La genética de la enfermedad renal. Oxford University Press, Oxford.

Un texto de varios autores a fondo y de gran alcance.

Harper, PS, 2009. distrofia miotónica (Los Hechos), segunda ed. Oxford University Press, Oxford.

Una revisión exhaustiva de los aspectos clínicos y genéticos de la distrofia miotónica.

Loeys, BL, Dietz, HC, Braverman, AC, et al., 2010. La nosología Gante revisado para el síndrome de Marfan. J. Med. Gineta. 47, 476-485.

una lectura esencial para aquellos que tratan de hacer un diagnóstico de síndrome de Marfan utilizando criterios hasta a la fecha.

ELEMENTOS

1 La enfermedad de Huntington es un trastorno autosómico dominante
caracterizado por movimientos coreiformes y demencia progresiva. El locus de la enfermedad se ha mapeado en el brazo corto del cromosoma 4 y la base mutacional implica la expansión de una secuencia de repetición triple de CAG. la inestabilidad meiótica es mayor en el sexo masculino que en el femenino, lo que probablemente explica por qué la forma juvenile'onset grave' casi siempre se hereda de un padre más afectada ligeramente.

2 neuropatía hereditaria motora y sensorial (HMSN)
incluye varios trastornos clínica y genéticamente heterogénea caracterizada por debilidad muscular distal lentamente progresiva y atrofia. HMSN-Ia, la forma más común, es debido a la duplicación de la *PMP22* gen en el cromosoma 17p, que codifica una proteína presente en la membrana de mielina de los nervios periféricos. El producto supresión recíproca del entrecruzamiento desigual conduce a un trastorno leve conocida como responsabilidad hereditaria a la parálisis por presión.

3 Las formas de la infancia de la atrofia muscular espinal (SMA) son
caracterizado por hipotonía y debilidad muscular progresiva. Muestran herencia autosómica recesiva y el locus de la enfermedad ha sido localizado en el cromosoma 5q13. Esta región muestra una alta incidencia de la inestabilidad, la duplicación de un fragmento de 500 kb que contiene *SMN* genes y una deleción característica en la mayoría de los pacientes.

4 neurofibromatosis de tipo I (NF1) muestra autosómica
herencia dominante con penetrancia completa y expresividad variable. El gen NF1 se encuentra en el cromosoma 17q y codifica una proteína conocida como neurofibromina. Esto normalmente actúa como un supresor de tumores mediante la inactivación de la transducción de señales mediadas por ras de la señalización mitogénica.

5 Distrofia muscular de Duchenne (DMD) muestra ligada al cromosoma X
herencia recesiva, con la mayoría de los portadores de ser completamente sanos. El locus DMD se encuentra en el cromosoma Xp21 y es el más grande de genes conocidos en los seres humanos. El producto del gen, la distrofina, une actina intracelular con laminina extracelular. El mecanismo mutacional más común es una deleción que altera el marco de lectura de traducción.
Supresiones que mantienen el marco de lectura causan la forma más leve de la distrofia muscular de Becker.

6 La distrofia miotónica muestra la herencia autosómica dominante
y se caracteriza por debilidad lentamente progresiva y miotonía. El locus de la enfermedad se encuentra en el cromosoma 19q y la mutación es la expansión de una secuencia de triple repetición de CTG inestables. La gama de expansión meiótica es mayor en las mujeres, es casi seguro que representa la herencia materna nearexclusive de la forma grave 'congénita'.

7 La fibrosis quística (CF) muestra herencia autosómica recesiva
y se caracteriza por la infección de pecho recurrente y mala absorción. El locus CF se encuentra en el cromosoma 7, en el que el gen (*CFTR)* codifica la proteína del receptor transmembrana CF. Esto actúa como un canal de cloruro y controla el nivel de cloruro de sodio intracelular, que a su vez influye en la viscosidad de las secreciones mucosas.

8 condiciones cardiacas hereditarias (CCI) se han convertido en un importante
área de actividad clínica entre los genetistas y cardiólogos. La muerte cardiaca súbita puede ser debido a una cardiomiopatía, una arritmia heredada, o condición del tejido conectivo tales como Marfan o síndromes Loeys-Dietz. En cada caso la evaluación e investigación de los parientes inmediatos se indica.

9 enfermedad renal poliquística autosómica dominante (PQRAD) es
una de las condiciones de genes individuales más comunes. El diagnóstico por imágenes de ultrasonido es generalmente específica y las pruebas genéticas raras veces se lleva a cabo en la práctica habitual. Además del riesgo significativo a largo plazo para que un paciente desarrolle la enfermedad renal en fase final, es importante para controlar la presión arterial debido a que también es un riesgo de hemorragia subaracnoidea de ruptura de un aneurisma cerebral.

10 La hemofilia A severa es la más común heredado
trastorno de la coagulación en los seres humanos. Muestra herencia recesiva ligada a X y es causada por una deficiencia de factor VIII. La mutación más común en la hemofilia A grave es causado por una inversión que interrumpe el gen del factor VIII en intrón
Tratamiento 22. con terapia de reemplazo de factor VIII es generalmente muy eficaz.

C apítulo 2 0

Las pruebas prenatales y Genética Reproductiva

Los más alternativas, más difícil la elección.

ABBE D'ALLAINVAL

Hasta hace relativamente poco, parejas con alto riesgo de tener un hijo con un trastorno genético tenían que elegir entre tomar el riesgo o considerando las opciones de anticoncepción a largo plazo, la esterilización o la interrupción del embarazo. Otras alternativas incluyen la adopción o acogimiento a largo plazo, y la inseminación artificial (DI). Sin embargo, desde mediados de la década de 1960, cuando por primera vez fue posible realizar un cariotipo en el niño por nacer, diagnóstico prenatal, la capacidad de detectar anomalías en el feto, se ha convertido en una medicina de especialidad-fetal altamente desarrollado. La contribución de expertos genetistas clínicos en el diagnóstico y el asesoramiento está ahora bien establecida, aunque por todo el avance de la ciencia médica la decisión de interrumpir un embarazo no es menos doloroso para la pareja emocionalmente. Las cuestiones éticas en este campo son considerados en capítulo 22 (pag. 325), Mientras que aquí la atención se centra en la práctica de la genética prenatal y reproductivos.

Las técnicas utilizadas en Diagnóstico Prenatal

Varias técnicas y procedimientos están disponibles para el diagnóstico prenatal de anomalías fetales y trastornos genéticos (Tabla 20.1).

La ecografía

La ultrasonografía (US) es útil no sólo para indicaciones obstétricas, tales como la localización de la placenta y el diagnóstico de embarazos múltiples, pero también para la evaluación de tamaño fetal y el diagnóstico prenatal de anormalidades estructurales. Es no invasivo y no conlleva ningún riesgo conocido para el feto o la madre. Equipos de alta tecnología en las manos de un operador experto y con experiencia es cada vez más sensible. Por ejemplo, polidactilia puede ser detectado, lo que podría ser parte de un síndrome de anomalía múltiple tal como una de las autosómica recesiva síndromes polidactilia corto costilla asociada con pulmonar severa hipoplasia-a menudo letal (Figura 20.1). Del mismo modo, una exploración puede revelar que el feto tiene una mandíbula pequeña, que puede estar asociado con un paladar hendido posterior y otras anomalías más graves en varios síndromes de un solo gen (Figura 20.2). Hoy en día, la exploración de rutina se ofrece en la gestación de alrededor de 12 semanas como parte de la evaluación temprana del embarazo, incluyendo la confirmación de la edad gestacional y el corazón del feto se puede ver latir. Una vista temprana de las proporciones del cuerpo proporciona primeras pistas para el bienestar del feto, y un foco particular de atención es la evaluación del espesor de la almohadilla de la nuca, o **translucencia nucal (** NUEVO TESTAMENTO). El aumento de NT se ve en fetos con síndrome de Down y la medición del espesor de la almohadilla nucal (Figura 20.3) En el primer y segundo trimestres se incorpora en el cribado del síndrome de Down (pag. 236). De hecho, el hallazgo no es específico y puede ser visto en varias anomalías cromosómicas, así como la enfermedad cardíaca congénita aislada. De Estados Unidos en esta etapa temprana puede detectar un defecto del tubo neural significativa y otras anomalías importantes. A partir de entonces, se nos ofrece de forma rutinaria a todas las mujeres embarazadas en la gestación alrededor de 18-20 semanas de como hacer más pruebas para detectar anomalías estructurales, ya que el feto ha crecido a un tamaño que hace que la visualización de la cantidad de detalles posible.

El futuro de la exploración fetal tiene la posibilidad de formación de imágenes en tres dimensiones, y la resonancia magnética (MRI), que se utiliza más ampliamente y de manera rutinaria. Sin embargo, la detección de anomalías sutiles del cerebro en desarrollo puede no ser posible hasta que la gestación de 24-25 semanas, que es muy tarde para tomar una decisión sobre el embarazo. Aunque la RM fetal permitirá

Tabla 20.1 Las técnicas estándar utilizadas en Diagnóstico Prenatal

Técnica	El tiempo óptimo (semanas)	trastornos diagnosticados
No invasiva		
Prueba de suero materno		
prueba triple o prueba combinada	10-14	Síndrome de Down
Ultrasonido	18-20	Las anormalidades estructurales (por ejemplo, el sistema nervioso central, el corazón, los riñones, las extremidades)
Invasor		
Amniocentesis	dieciséis	
Fluido		Defectos del tubo neural
Células		Las anomalías cromosómicas, trastornos metabólicos, defectos moleculares
toma de muestras de vellosidades coriónicas	10-12	Las anomalías cromosómicas, trastornos metabólicos, defectos moleculares
fetoscopia		
Blood (cordocentesis)		Las anomalías cromosómicas, trastornos hematológicos, la infección congénita
Hígado		Los trastornos metabólicos (por ejemplo, deficiencia de ornitina transcarbamilasa)
Piel		trastornos de la piel hereditaria (por ejemplo, la epidermolisis bullosa)



FIGURA 20.1 imagen ecográfica de una sección transversal de la mano de un feto mostrando polidactilia.

el feto a ser visualizada con mucho mayor detalle, sino que también generará retos más grandes para la dysmorphologist, que podría esperarse para diagnosticar trastornos graves sobre la base de características muy sutiles.

Amniocentesis

En la amniocentesis 10 a 20 ml de líquido amniótico se aspira a través de la pared abdominal bajo la guía ecográfica (Figura 20.4), Por lo general alrededor de la semana 16 de gestación. La muestra se centrifuga para obtener un sedimento de células y el líquido sobrenadante. El fluido se utiliza para ensayo α- fetoproteína para diagnosticar defectos del tubo neural (pag. 307) Pero Estados Unidos ha superado este método. El sedimento celular se resuspendió en medio de cultivo para estimular el crecimiento celular. La mayoría de las células en el líquido amniótico tienen

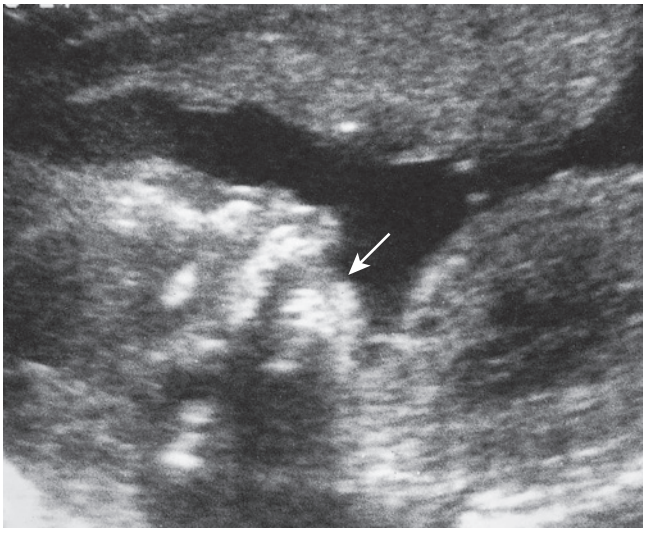


FIGURA 20.2 Longitudinal de la imagen ecográfica sagital de la cabeza y parte superior del pecho de un feto mostrando micrognatia (mandíbula pequeña) (*flecha).*

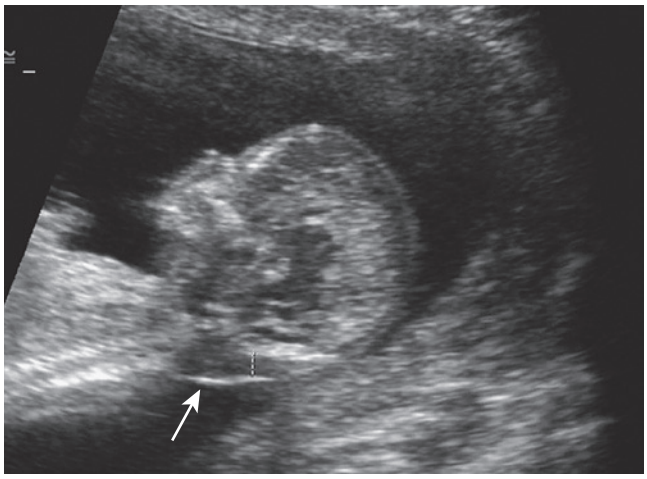


FIGURA 20.3 Nucal engrosamiento-una acumulación de líquido en la parte posterior del cuello. Cuanto mayor sea el espesor, mayor será la probabilidad habrá una anomalía cromosómica (por ejemplo, síndrome de Down) y / o anomalía cardíaca. Este hallazgo conduce a la exploración cardíaca fetal detallada y, por lo general, un cariotipo fetal. (*Por cortesía del Dr. Helen Liversedge, Exeter.)*

han desprendido de la amnios, la piel fetal, y el epitelio del tracto urinario, y no son viables, pero algunos crecerá. Después de aproximadamente 14 días, por lo general hay suficientes células para el cromosoma y el análisis de ADN, aunque un período más largo puede ser necesario antes se obtienen suficientes células para los ensayos bioquímicos. Por lo general, el análisis de ADN directa utilizando cuantitativa fluorescente PCR (QFPCR) se lleva a cabo en esta etapa para buscar aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. El ensayo usa cebadores marcados fluorescentes para analizar hasta cinco marcadores de repeticiones cortas en tándem de cada cromosoma después de la separación de longitud de fragmentos en la electroforesis en gel capilar. La cantidad de fluorescencia y el tamaño del ADN se cuantifica y las relaciones presenta gráficamente (Figura 20.5), Lo cual demuestra cómo están presentes muchas copias de los cromosomas. Este rápido método de detección de

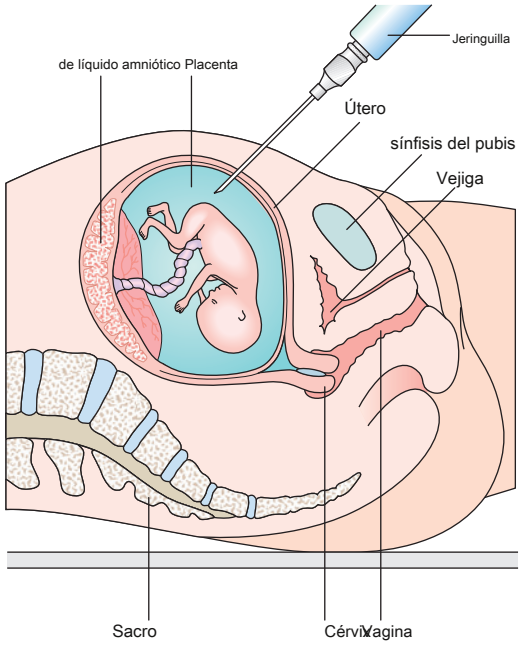


FIGURA 20.4 Diagrama de la técnica de la amniocentesis.

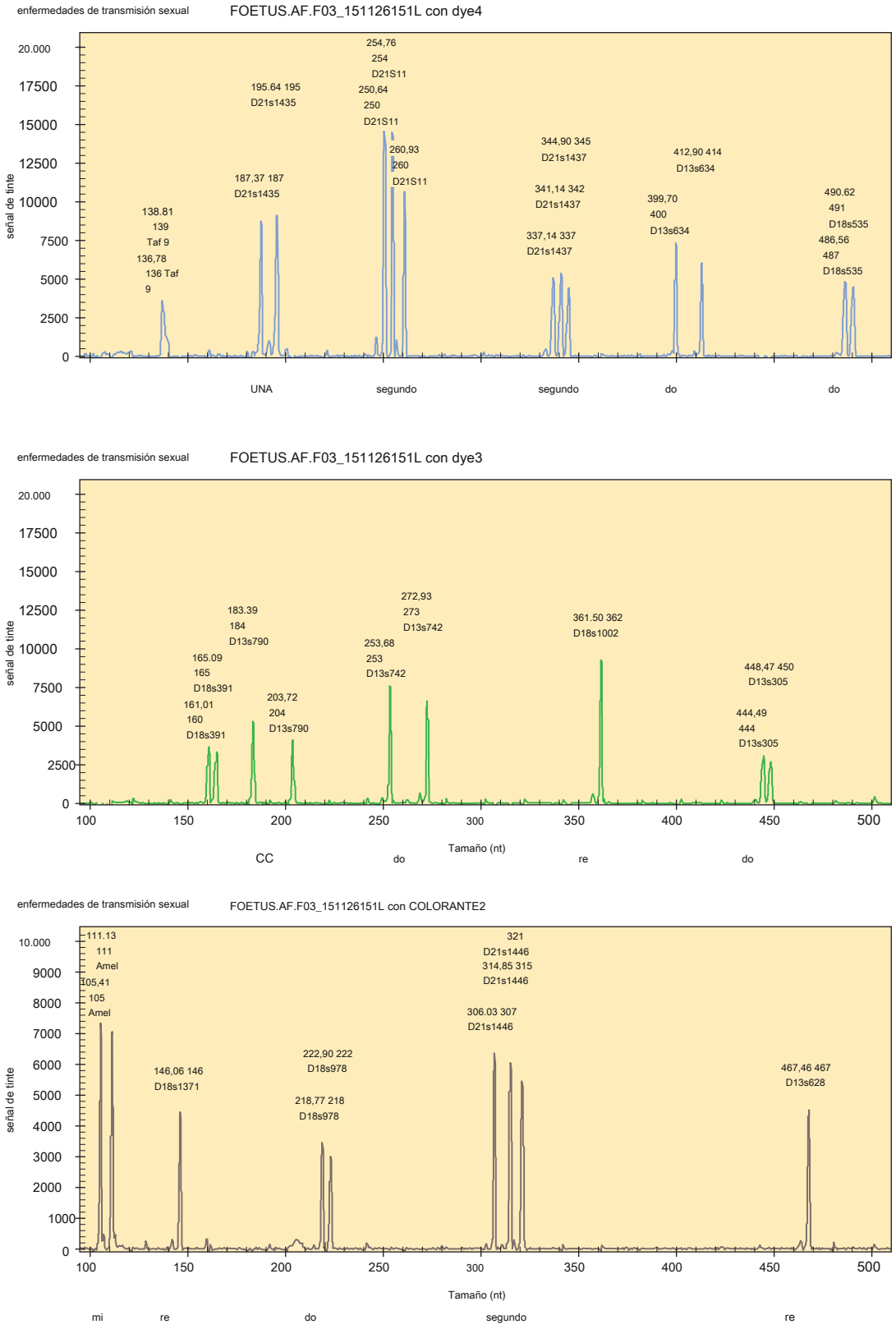


FIGURA 20.5 Un resultado QF-PCR para un feto con síndrome de Down, trisomía 21. (*UNA),* Un marcador bialélico para el cromosoma 21, con un pico doble de la altura de la otra; (*SEGUNDO),* marcadores triallelic confirmar un diagnóstico de la trisomía 21; (*DO),* marcadores bialélicos para los cromosomas 13 y 18; (*RE),* cromosoma 18 marcadores de grandes picos que indican dos copias de este cromosoma; (*MI),* marcadores de la región pseudoautosomal (en Xp22 y Yp11) para determinar el sexo (macho en este caso). (*Cortesía del Laboratorio de Genética de Bristol).*

aneuploidías comunes también pueden detectar anormalidades tales como triploidia mucho antes del cariotipo está listo.

Cuando una pareja está considerando la amniocentesis, deben ser informados del riesgo de 0,5% a 1% de aborto involuntario asociado con el procedimiento, y si el resultado es anormal que se enfrentan a la posibilidad de una terminación de mitad de trimestre del embarazo que implica la inducción del parto .

Los ensayos de la amniocentesis temprano en el embarazo, en la gestación de 12 a 14 semanas, produjeron tasas comparables de éxito en la obtención de resultados, con un riesgo similar de aborto involuntario. Sin embargo, el volumen de líquido amniótico en esta etapa temprana del embarazo es baja y la amniocentesis temprana no se practica ampliamente. A pesar de que proporcionaría un resultado anterior, sigue siendo necesaria una terminación de mitad de trimestre del embarazo si el feto está afectado.

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS)

En contraste con la amniocentesis, CVS, desarrollado por primera vez en China, permite el diagnóstico prenatal que se realizarán durante el primer trimestre. Este procedimiento se lleva a cabo normalmente a de gestación 11 a 12 semanas bajo control ecográfico por cualquiera transcervical o, más generalmente, la aspiración transabdominal de vellosidades coriónicas (CV) de tejido (ver Figura 20.6). Este tejido es fetal en origen, que se deriva de la capa celular externa del blastocisto (es decir, el trofoblasto), y pasa a formar la placenta. decidua materna, por lo general presente en la muestra de biopsia, se debe retirar antes de que se analizó la muestra. **La biopsia de la placenta** es el término utilizado cuando el procedimiento se lleva a cabo en etapas posteriores del embarazo. La muestra se divide CV y una parte establecida en la cultura. Desde el otro, el ADN se extrae para el análisis de la enfermedad genética para la que el feto está en riesgo, es decir, una prueba de mutación directa o, en ocasiones, un alto riesgo conjunto de marcadores de haplotipos. QF-PCR para las aneuploidías comunes también se realiza generalmente, seguido de un análisis de cariotipo completo y el informe después del cultivo. A veces, el análisis es bioquímica, por ejemplo, para los errores congénitos del metabolismo. Esto por lo general se puede realizar en la muestra de tejido, pero, si es demasiado pequeña, se llevará a cabo después del cultivo.

El riesgo de aborto involuntario del procedimiento generalmente se citó en el 1%, aunque en la práctica de los operadores experimentados es generalmente más bajo.

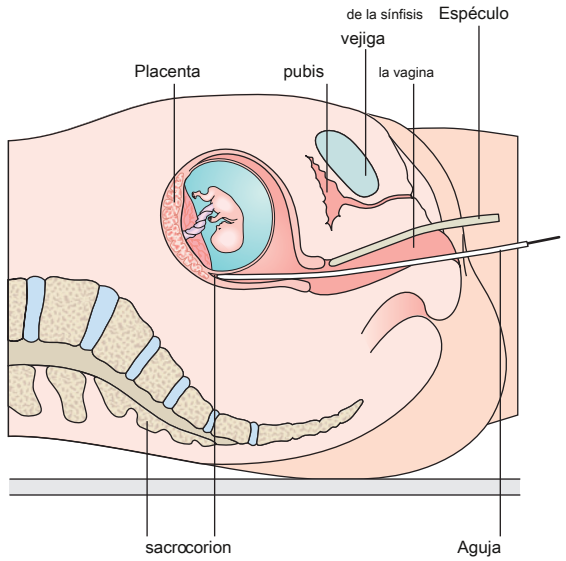


FIGURA 20.6 Diagrama de la técnica de muestreo de vellosidades coriónicas transvaginal.

fetoscopia

Fetoscopia implica la visualización del feto por medio de un endoscopio. Para un grado muy grande de esta técnica ha sido sustituida por ecografía detallada, otras técnicas de imagen, y las pruebas genéticas para lograr un diagnóstico. Sin embargo, fetoscopia está todavía de vez en cuando a cabo durante el segundo trimestre para examinar la presencia de anormalidades estructurales sutiles que apunte a un diagnóstico subyacente grave y para obtener muestras de biopsia específicas en el diagnóstico de ciertos trastornos raros, por ejemplo la piel en condiciones tales como la epidermolisis bullosa, y el músculo en ciertos trastornos musculares, donde el logro de un diagnóstico definitivo usando la genética molecular puede ser difícil de alcanzar. Fetoscopia también se utiliza cuando las intervenciones quirúrgicas en el bebé en desarrollo pueden evitar daños irreversibles, por ejemplo, la inserción de un drenaje en el tracto urinario para evitar cualquier daño secundario de las válvulas de uretra posterior. Por desgracia, fetoscopy se asocia con un riesgo del 3% al 5% de aborto involuntario, por lo que la decisión debe ser muy medido y el procedimiento que se realiza sólo en centros especializados.

cordocentesis

Fetoscopia se utilizó previamente para obtener una pequeña muestra de sangre fetal de uno de los vasos del cordón umbilical en el procedimiento conocido como cordocentesis, pero esto rara vez se requiere con la visualización ahora proporcionada por ultrasonografía moderna. muestreo de sangre fetal es posible desde la gestación de alrededor de 20 semanas y se usa rutinariamente en la gestión de rhesus iso-inmunización (pag. 175), Así como algunos casos de hidropesía fetal no inmunes que se sospeche una hemoglobinopatía. Ocasionalmente, una muestra para análisis de los cromosomas puede ayudar a resolver problemas asociados con la posible mosaicismo en muestras de CV o amniocentesis.

Radiografía

El esqueleto fetal puede ser visualizado por radiografía de 10 semanas en adelante, y esta técnica se ha utilizado en el pasado para diagnosticar displasias esqueléticas heredados. Todavía puede ser útil en ocasiones, a pesar de la amplia disponibilidad de ultrasonografía de alta resolución.

El cribado prenatal

La historia de la revisión generalizada prenatal (prenatal) realmente comenzó con el descubrimiento, a principios de 1970, de una asociación entre el suero materno planteado α- fetoproteína (AFP) y defectos del tubo neural (DTN). La estimación de los niveles de AFP se introdujo gradualmente en el servicio clínico, y el siguiente acontecimiento importante fue la ecografía, seguida en 1980 por la identificación de los marcadores séricos maternos bioquímicos para el síndrome de Down. Estos se discuten en más detalle a continuación. Donde la incidencia de una enfermedad genética fue alta, por ejemplo talasemia en Chipre, el diagnóstico prenatal entró en la práctica, como se describe en Capítulo 11 (pag. 151). Sin embargo, los avances de la genética molecular, en lugar de bioquímica, significan que la gama de detección prenatal sigue evolucionando.

Las pruebas para la fibrosis quística (FQ) y el síndrome de X frágil están disponibles en el Reino Unido, sobre todo para aquellos que estén dispuestos a pagar privadamente, y en Israel, por ejemplo, una amplia gama de enfermedades relativamente raras puede ser examinado para sobre la base de que son más común en grupos de población específicos que eran aislados originalmente con la endogamia múltiple, y por lo tanto ciertas mutaciones son frecuentes. Además de la enfermedad de Tay-Sachs (prueba de portador

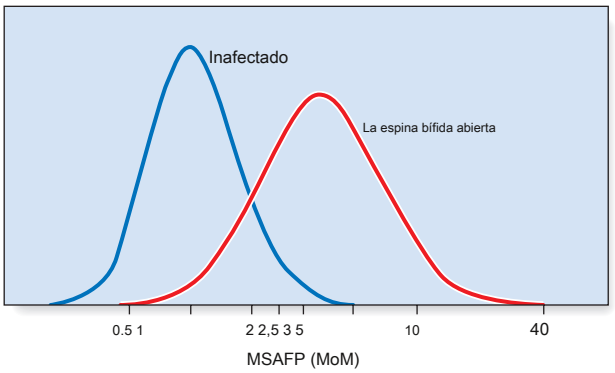


FIGURA 20.7 suero materno α- los niveles de fetoproteína (MSAFP) a 16 semanas de gestación representaron gráficamente en una escala logarítmica como múltiplos de la mediana (MoM). Las mujeres con un valor de más investigaciones o por encima de 2,5 múltiplos de la mediana se ofrecen.
(Adaptado de Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA [eds] 1992 diagnóstico y cribado prenatal Edimburgo:.. Churchill Livingstone)

en este caso es bioquímico; ver Capítulo 11), Disautonomía familiar, enfermedad de Canavan, síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia (Judios del norte de África), la distrofia muscular del anillo óseo muscular (Judios de Libia) y el síndrome de Costeff (Judios iraquíes) se encuentran entre las condiciones para el tamizaje disponibles. No viene de forma gratuita, pero el nivel de absorción de esta detección es alta, dejando al descubierto los extremos a los que algunas sociedades irán con el fin de evitar que los niños con enfermedades genéticas graves. Como técnicas de análisis de DNA desarrollar y convertido en asequible es inevitable que el cribado evolucionará, como la introducción de métodos no invasivos en el ADN fetal libre de células en la circulación materna demuestran una (ver abajo).

Prueba de suero materno

Ha sido la política del gobierno en el Reino Unido desde 2001 que prenatales de detección de Down síndrome de estar a disposición de todas las mujeres, a pesar de que se introdujo a finales de 1980. Donde es práctica habitual, detección del suero materno se ofrece para defectos del tubo neural y síndrome de Down utilizando una muestra de sangre obtenida de la madre a los 16 semanas de gestación. De este modo, hasta el 75% de todos los casos de defectos del tubo neural abierto y el 60% y el 70% de todos los casos de síndrome de Down pueden ser detectados.

Defectos del tubo neural

En 1972 se reconoció que muchos de los embarazos en los que el bebé tenía un defecto del tubo neural abierto (pag. 217) Podría detectarse en 16 semanas de gestación mediante ensayo de AFP en suero materno. AFP es el equivalente fetal de albúmina y es la principal proteína en la sangre fetal. Si el feto tiene un defecto del tubo neural abierto, el nivel de AFP está elevado, tanto en el suero materno y fluido amniótico como resultado de la fuga del defecto. DTN abiertos cumplen criterios para ser consideradas trastornos graves como la anencefalia es invariablemente fatal y entre el 80% y el 90% de la pequeña proporción de bebés que sobreviven con una lesión abierta lumbosacra son gravemente discapacitados.

Desafortunadamente suero materno control de la AFP de defectos del tubo neural no es ni sensible ni 100% 100% específico (pag. 148). Las curvas para los niveles de AFP en suero materno en condiciones normales y embarazos afectados se superponen (Figura 20.7), Por lo que en la práctica un nivel de corte arbitrario tiene que ser introducido por debajo del cual no se realiza ninguna acción adicional. Esto es por lo general ya sea el percentil 95, o 2,5 múltiplos de la mediana (MoM); como resultado, se detectó alrededor de 75% de los casos de espina bífida abierta apantallados. Sin embargo, como la mayoría de las mujeres tienen anomalías fetales de exploración de Estados Unidos en alrededor de 18-20 semanas, esto es por lo general suficiente para visualizar y diagnosticar los defectos del tubo neural, que ha reemplazado esencialmente detección del suero materno para los defectos del tubo neural. La anencefalia muestra una deficiencia dramática en el cráneo (Figura 20.8) Y un mielomeningocele abierta está casi invariablemente asociado con herniación de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum. Esto deforma los hemisferios cerebelosos, que luego tienen una apariencia curvada conocida como la 'señal de plátano'; la frente también está distorsionada, dando lugar a una forma conocida como la 'señal de limón' (Figura 20.9). A encefalocele posterior se visualiza fácilmente como un saco en la región occipital (Figura 20.10) Y siempre le pide una búsqueda de anomalías adicionales que podrían ayudar a diagnosticar una condición reconocible, por ejemplo, el síndrome de Meckel-Gruber.

Una concentración de AFP en suero materno elevada no es específico para defectos del tubo neural abiertos (cuadro 20.1). Otras causas incluyen la amenaza de aborto involuntario, embarazo de gemelos, y una anomalía fetal como

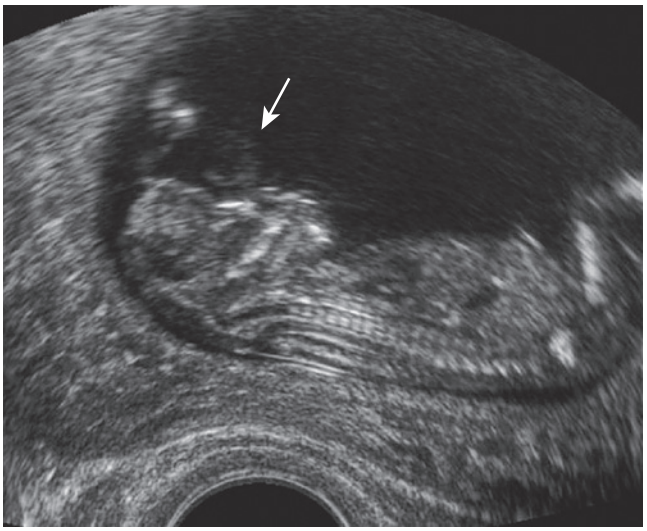


FIGURA 20.8 La anencefalia (*flecha).* No hay cráneo y esta forma de defecto del tubo neural es incompatible con la vida. (*Por cortesía del Dr. Helen Liversedge, Exeter, Reino Unido).*

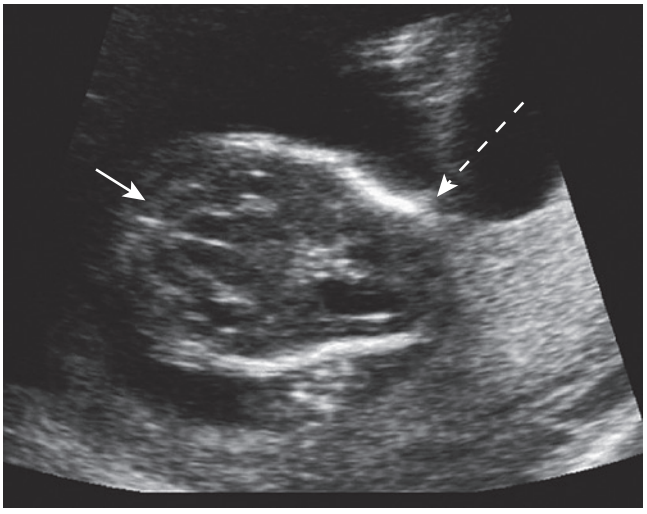


FIGURA 20.9 El signo de plátano llamada que muestra la distorsión de los hemisferios cerebelosos en una estructura curvada (*flecha sólida).* El frente también se distorsiona en una forma conocida como la 'limón signo' (*flecha rota). (Cortesía del Dr. Helen Liversedge, Exeter, Reino Unido).*

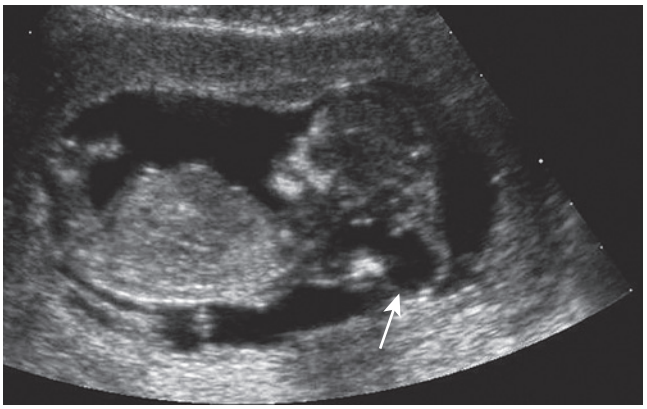


FIGURA 20.10 encefalocele posterior (*flecha),* una forma más rara de defecto del tubo neural. Esto puede ser un hallazgo aislado o asociado con polidactilia y cambios renales quísticos en el síndrome de Meckel- Gruber. (*Por cortesía del Dr. Helen Liversedge, Exeter, Reino Unido).*

onfalocele, en el que hay un saliente de contenido abdominal a través del ombligo.

Como resultado de estas modalidades de detección de la incidencia de defectos del tubo neural abierto a luz, que era de 1 en 250 en 1973 en el Reino Unido, se ha reducido drásticamente. Otros factores que contribuyen han sido una mejora general en la dieta y la introducción de suplementos de ácido fólico periconcepcional (pag. 224).

Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas

La Prueba Triple

La confirmación de una anomalía cromosómica en el bebé nonato requiere estudios citogenéticos o moleculares utilizando material obtenido por un procedimiento invasivo como CVS o amniocentesis (pp. 304-305). Sin embargo, anomalías cromosómicas, y en particular el síndrome de Down, pueden ser examinados para en el embarazo tomando en cuenta los factores de riesgo tales como la edad materna, los niveles de marcadores bioquímicos en suero materno (Tabla 20.2) Y NT.

Los marcadores bioquímicos se basan en el descubrimiento de que, a 16 semanas de gestación, AFP en suero materno y los niveles de estriol no conjugado tienden a ser *inferior* en los embarazos con síndrome de Down en comparación con normal, mientras que el nivel de suero materno gonadotropina coriónica humana (hCG) por lo general se elevó. Ninguno de estos parámetros da la discriminación absoluta, pero en conjunto proporcionan un medio para modificar antes de riesgo relacionado con la edad de la mujer para dar una probabilidad general de que el feto se ve afectada. Cuando esta probabilidad es superior a 1 en 150, se ofrece pruebas invasivas en la forma de la amniocentesis o la placenta biopsia.

cuadro 20.1 Las causas de suero materno Criado Nivel AFP

La anencefalia abierto espina bífida
incorrecta edad gestacional
intrauterino fetal purga amenazadas
embarazo múltiple aborto
involuntario

síndrome nefrótico congénito defecto de la pared abdominal

Sólo en la edad, si todas las mujeres embarazadas de 35 años y más optaron por análisis cromosómico fetal, aproximadamente el 35% de todos los embarazos con síndrome de Down serán detectados (Tabla 20.3). Si también se incluyen tres marcadores bioquímicos (siendo ésta la llamada prueba triple), el 60% de todos los embarazos con síndrome de Down se detecta cuando un riesgo de 1 en 250 o mayor es el valor de corte para ofrecer la amniocentesis. Este enfoque también dará como resultado la detección de aproximadamente el 50% de todos los casos de trisomía 18 (pag. 238). En la última condición *todos* los parámetros bioquímicos son *bajo,* incluyendo hCG. Mediante la incorporación de una cuarta marcador bioquímico, inhibina-A, la proporción de embarazos con síndrome de Down detectado aumentos de 60% a 75% cuando la amniocentesis se ofrece al 5% de las madres con el riesgo más alto.

Los resultados publicados de California proporcionan una indicación útil de los resultados de un programa de cribado prenatal-prueba triple. En una población de 32 millones, a todas las mujeres embarazadas se les ofreció la prueba triple. Esto fue aceptado por el 67% de todas las mujeres elegibles, de los cuales un 2,6% pasó a tener la amniocentesis, que resulta en la detección del 41% de todos los casos de síndrome de Down. Estas cifras son similares a los de otros estudios e ilustran la discrepancia entre lo que es posible en teoría (es decir, una tasa de detección del 60%) y lo que realmente sucede en la práctica.

La ecografía

Como se ha mencionado, un 'data' rutina de exploración de gestación de alrededor de 12 semanas ofrece la oportunidad de buscar la acumulación anormal de líquido detrás del cuello-aumento de la TN del bebé (ver Figura 20.3). Esto se aplica a síndrome de Down, los otros síndromes de trisomía autosómica (trisomías 13 y 18;

Tabla 20.2 Factores de riesgo maternos para el Síndrome de Down

Edad avanzada (35 años o más) de suero materno	Mamá *
α- fetoproteína	(0,75)
estriol no conjugado	(0,73)
gonadotropina coriónica humana	(2,05)
La inhibina-A	(2,10)

* Los valores entre paréntesis se refieren a los valores medios en los embarazos afectados, expresados como múltiplos de la mediana (MOMS) en embarazos normales.

Tabla 20.3 Detección de tarifas utilizando diferentes estrategias de cribado Síndrome de Down

Modalidad de selección	Todos los embarazos ensayadas (%)	Los casos detectados síndrome de Down (%)
edad por sí sola		
40 años	1.5	15
35 años	7	35
Edad + AFP	5	34
Edad + AFP, μ E3 + hCG	5	61
Edad + AFP, μ E3, hCG + inhibina-A	5	75
NT solos	5	61
NT + edad	5	69
hCG, AFP + edad	5	73
NT + AFP, hCG + edad	5	86

AFP, α- fetoproteína; *hCG,* gonadotropina coriónica humana; *NUEVO TESTAMENTO,* translucencia nucal; μ *E3,* estriol no conjugado.

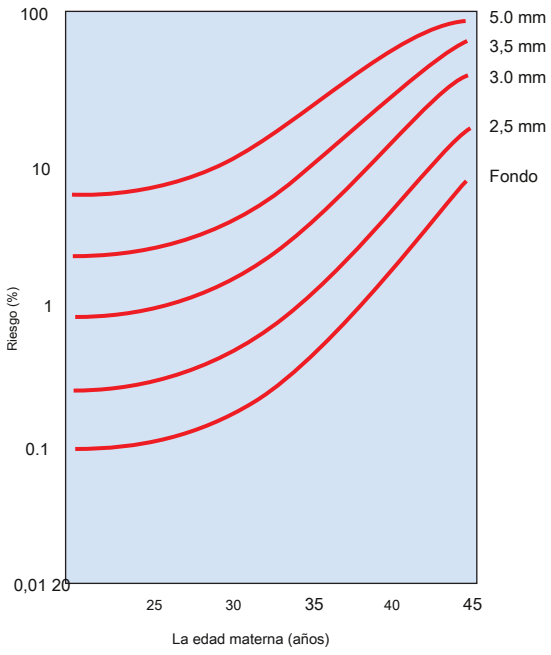


FIGURA 20.11 Riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down) por edad nal Mater, para diferentes valores absolutos de la translucencia nucal en 12 semanas de gestación.

pag. 238), Síndrome de Turner, y triploidía, así como una amplia gama de otras anomalías fetales y síndromes raros. El riesgo de síndrome de Down se correlaciona con valores absolutos de NT, así como la edad materna (Figura 20.11) Pero, debido NT también aumenta con la edad gestacional, es más habitual ahora para relacionar el riesgo para el valor del percentil para cualquier edad gestacional determinada. En un estudio, por ejemplo, 80% de los fetos con síndrome de Down tenía NT encima del percentil 95. Mediante la combinación de la información sobre la edad materna con los resultados de las mediciones fetales grosor de la TN, junto con marcadores séricos maternos, es posible detectar más de 80% de los fetos con trisomía 21 si la prueba invasiva se ofrece al 5% de las mujeres embarazadas con el más alto riesgo (véase Mesa 20.3). Ahora, estas pruebas suelen tener lugar entre el 10 y 14 de gestación semanas. Algunos bebés con síndrome de Down tienen atresia duodenal, que se muestra como un 'signo de la doble burbuja' en los Estados Unidos después del abdomen fetal (Figura 20.12).

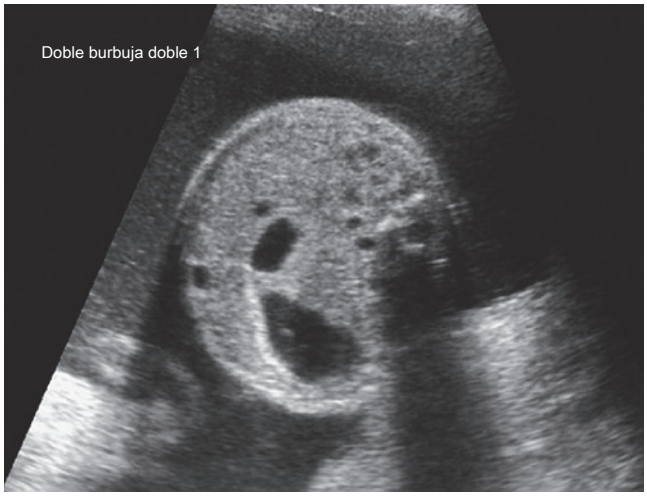


FIGURA 20.12 El 'signo de la doble burbuja', sugerente de la atresia final duode-, a veces se asocia con el síndrome de Down. (*tesy Cour- Dr. Helen Liversedge, Exeter, Reino Unido).*

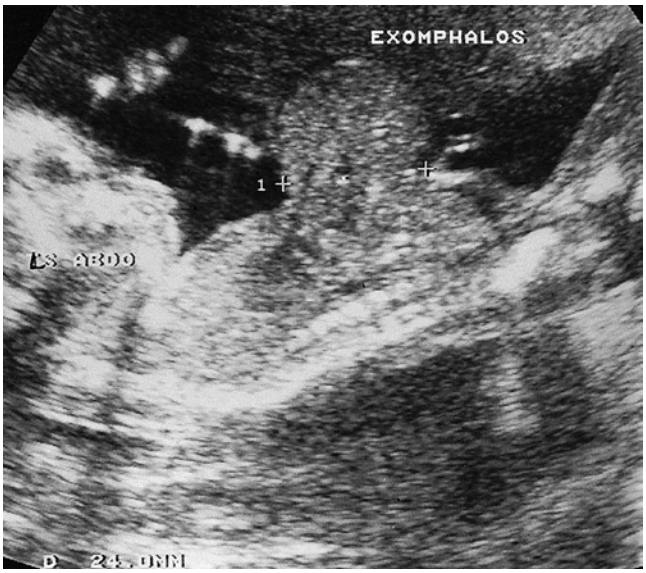


FIGURA 20.13 Ecografía a las 18 semanas mostrando los exompha-. (*Por cortesía del Dr. D. Rose, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).*

la exploración de anomalías fetales, por lo general llevado a cabo en todos los embarazos de gestación alrededor de 18-20 semanas, se puede plantear la sospecha de anomalías cromosómicas, por ejemplo, si onfalocele (Figura 20.13) O un pie basculante inferior (Figura 20.14) (Tabla 20.4) es visto. Una anomalía cromosómica se encuentra en 50% de los fetos con onfalocele identificados a las 18 semanas, y un pie en mecedora es característico, aunque no específica, para la trisomía 18 (pag. 238), En el que el retraso del crecimiento es invariable. El uso de otros marcadores 'suaves' ultrasonográficos en la identificación de anomalías cromosómicas en el embarazo se discute en la sección siguiente (pag. 312).

Las indicaciones para la Examinación Prenatal

Las parejas con riesgo alto antes o aumentada de tener un bebé con una anormalidad se ofrecen en general las pruebas prenatales e, idealmente, deberían presentarse y evaluarse antes de embarcarse en un embarazo para permitir una asesoría sin prisas y toma de decisiones. Ciertas comunidades judías ortodoxas son extremadamente bien organizados en este respecto en relación a la enfermedad de Tay-Sachs, como se describe en Capítulo 11 (pag. 145). En la vida real, con demasiada frecuencia, muchas parejas con mayor riesgo debido a su historial familiar más amplio, o su propia historia reproductiva previa, no se presentan, o no se conocen, hasta que el embarazo está en marcha. En algunos casos, puede ser demasiado tarde para emprender la clínica y de laboratorio más completo de trabajo en preparación para el diagnóstico prenatal.

Edad materna avanzada

Esta ha sido una indicación común para ofrecer las pruebas prenatales en la cuenta de la asociación reconocida entre la edad materna avanzada y el riesgo de tener un hijo con síndrome de Down (ver Tabla 17.4 ; pag. 237), Así como otras trisomías autosómicas. No existe un criterio estándar para determinar a qué edad una madre debe ofrecer la opción de un procedimiento invasivo para el análisis cromosómico fetal. La mayoría de los centros ofrecen rutinariamente amniocentesis o CVS para mujeres mayores de 37 años o más, y la opción se discute a menudo con las mujeres desde la edad de 35 años. Las cifras de riesgo se relacionan con la edad materna en la fecha prevista del parto. Las cifras de riesgo para el síndrome de Down en el momento de

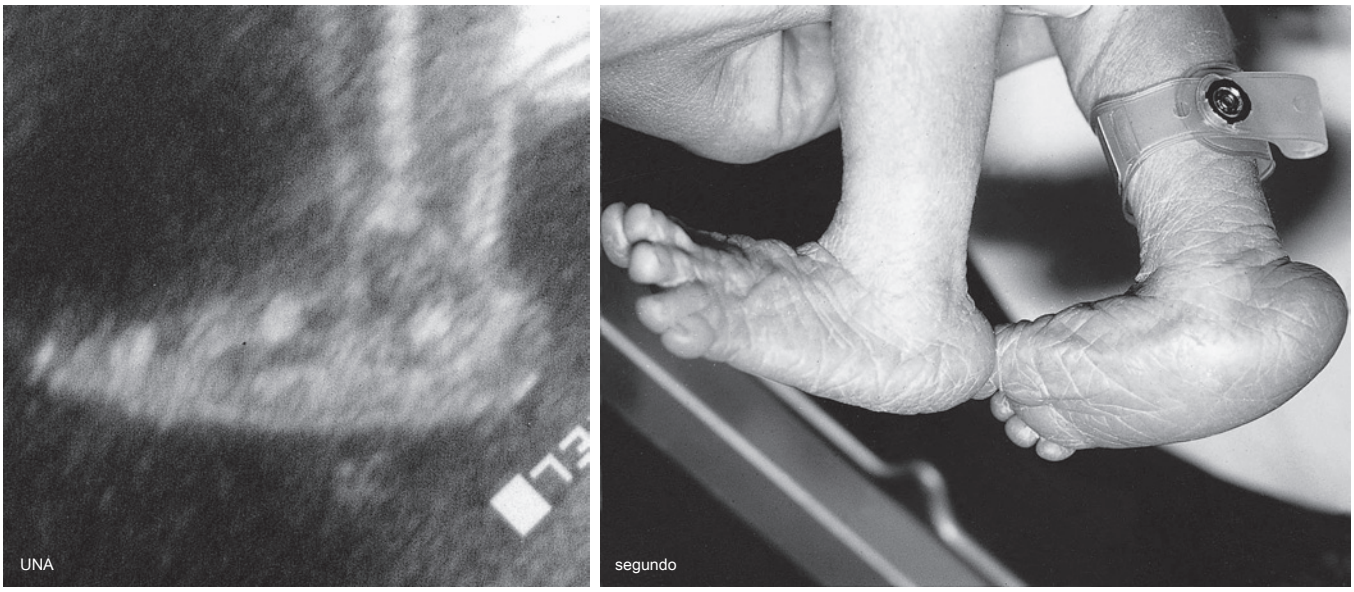


FIGURA 20.14 UNA, Ecografía a las 18 semanas muestran un pie en mecedora en un feto, presentaron posteriormente trisomía 18.
SEGUNDO, Fotografía de los pies de un recién nacido con trisomía 18. (*Por cortesía del Dr. D. Rose, City Hospital, Nottingham, Reino Unido).*

CVS, amniocentesis, y la entrega difiere (pag. 236) Debido a que una proporción de embarazos con trisomía 21 se pierden espontáneamente durante el primer y segundo trimestres. Curiosamente, a pesar de los esfuerzos a escala industrial para detectar el síndrome de Down, el número absoluto de nacimientos con síndrome de Down ha cambiado muy poco durante el periodo 1990-2010, aunque el número de diagnósticos prenatales realizadas se ha incrementado, lo que se atribuye a la edad un poco mayor en que ahora las mujeres tienen hijos (National Down Syndrome citogenético Registro). También puede haber una creciente voluntad de criar a un niño con la enfermedad, y los individuos con síndrome de Down viven más tiempo.

Hijo anterior con una anomalía cromosómica

Aunque hay un número de serie con cifras ligeramente diferentes de riesgo de recurrencia, para las parejas que han tenido un hijo con síndrome de Down debido a la no disyunción, o una translocación Robertsoniana de novo desequilibrada, el riesgo de un embarazo posterior se da generalmente como la madre de riesgo relacionado con la edad más aproximadamente 1%. Si uno de los padres se ha encontrado que portar un reordenamiento cromosómico balanceado, como una translocación cromosómica (pag. 35) O inversión pericéntrica (pag. 38), que tiene causado un hijo anterior al nacer con graves problemas debido a una anomalía cromosómica desequilibrada, el riesgo de recurrencia es probable que sea entre el 1% y el 2% y el 15% al 20%. El riesgo depende de la naturaleza de la reordenación de los padres y los segmentos específicos de los cromosomas individuales implicados (pag. 38).

Tabla 20.4 Los hallazgos ecográficos prenatales sugestivo de una Anomalía Cromosómica

Característica	anomalía cromosómica
defecto cardíaco (canal auriculoventricular especialmente común)	La trisomía 13, 18, 21
dedos apretados superpuestos	La trisomía 18
Higroma quístico o hidropesía fetal	La trisomía 13, 18, 21
atresia duodenal	45, X (síndrome de Turner) Trisomía 21
onfalocele	La trisomía 13, 18
el pie en mecedora	La trisomía 18

Antecedentes familiares de una Anomalía Cromosómica

Las parejas pueden ser referidos a causa de una historia familiar de una anomalía cromosómica, el síndrome de Down con mayor frecuencia. Para la mayoría de las parejas, generalmente existirá ningún aumento de riesgo en comparación con la población general, como se han surgido la mayoría de los casos de trisomía 21 y otros trastornos cromosómicos como resultado de la no disyunción en lugar de como resultado de una translocación familiar, u otra reordenamiento. Sin embargo, cada situación debe evaluarse cuidadosamente, ya sea mediante la confirmación de la naturaleza de la anomalía cromosómica en el individuo afectado o, si esto no es posible, mediante el análisis de cromosomas urgente de los padres en situación de riesgo. Si es normal, un procedimiento de diagnóstico prenatal invasivo no es entonces apropiado ya que el riesgo no es mayor que la de la población general.

La historia familiar de un trastorno de un solo gen

Si los futuros padres que ya han tenido un hijo afectado, o si uno de los padres está afectado o tiene una historia familiar positiva de un trastorno de un solo gen que transmite un riesgo significativo descendencia, a continuación, la opción de las pruebas prenatales se debe discutir con ellos. El diagnóstico prenatal está disponible para un gran y creciente número de trastornos de un solo gen, por lo general mediante secuenciación de ADN.

Antecedentes familiares de anomalías congénitas estructurales

De acuerdo con la práctica clínica habitual genética, un árbol genealógico de la familia cuidadosamente construida es fundamental y debería permitir una evaluación del riesgo derivado de los resultados de los estudios empíricos. Si se aumenta el riesgo de un embarazo, y ninguna prueba genética puede ser ofrecido, detallado fetal de Estados Unidos se pueden ofrecer desde la gestación de alrededor de 14 semanas. Mediados de trimestre de Estados Unidos a detectar más graves malformaciones craneal, cardiaco, renal y de las extremidades. Un positivo

hallazgo no siempre significa la interrupción del embarazo debido a que la pareja puede desear simplemente para prepararse y vivir con las consecuencias.

Antecedentes familiares de problemas de aprendizaje no diagnosticada

Un escenario cada vez más común es la remisión urgente de una pareja embarazada que ya tiene un niño, o un pariente cercano, con una dificultad de aprendizaje no diagnosticada, con o sin rasgos dismórficos. Esto suele conducir a la urgencia de microarrays-CGH (pp. 54, 245) Las pruebas del caso índice, y frágil prueba síndrome del cromosoma X en su caso. Cada vez más, la tecnología de secuenciación de próxima generación será utilizado en este escenario donde la prueba microarrayCGH es normal y se sospecha de un solo gen causa de las dificultades de aprendizaje. Donde la pareja ya tienen un niño con graves dificultades de aprendizaje, por ejemplo, pueden estar desesperados por saber si el riesgo de recurrencia es de 1 en 4 porque la condición sigue la herencia autosómica recesiva, o muy baja debido a una mutación de novo.

Anormalidades identificadas en el embarazo

La introducción generalizada de cribado prenatal ha significado que muchas parejas se enfrentan a la incertidumbre de diagnóstico durante el embarazo que puede ser resuelto únicamente por un procedimiento invasivo como la amniocentesis o CVS. La mayoría de las anomalías, incluyendo pobre crecimiento fetal, son una indicación para fetal QF-PCR, análisis de cariotipo y, cada vez, microarray-CGH. El hallazgo de una anomalía grave y generalmente no viables cromosoma, como la trisomía 18 o triploidia (pag. 238), Por lo general conduce a la terminación del embarazo. Es más habitual, sin embargo, para una decisión de este tipo a ser muy difícil debido a la incertidumbre de los resultados a largo plazo, dependiendo del diagnóstico o anomalía identificada. La estrecha participación y la experiencia de la genética clínica a través de este proceso, en el suministro de información sobre el pronóstico y asesoramiento asociado, hay que destacar.

Otros factores de alto riesgo

Estos factores incluyen la consanguinidad de los padres, una mala historia obstétrica, y ciertas enfermedades maternas. consanguinidad de los padres aumenta el riesgo de que un niño tiene un trastorno hereditario o anormalidad congénita (pag. 70). En consecuencia, si los padres están preocupados, es apropiado ofrecer detallada de Estados Unidos para tratar de excluir una anormalidad estructural grave. También puede ser apropiado ofrecer para probar la pareja de CF y el estado de portador de la atrofia muscular espinal, y posiblemente otras condiciones en función de la etnia y antecedentes familiares de interés. Una historia obstétrica pobres, tales como aborto involuntario recurrente o una muerte fetal no explicada anterior, es también una indicación para el seguimiento de los embarazos futuros, incluyendo los Estados Unidos se detalla. Una historia de tres o más abortos involuntarios inexplicables debe impulsar el análisis del cariotipo de los padres para buscar un reordenamiento cromosómico como una translocación o inversión (p pag. 35 , 37). enfermedades maternas, como la diabetes mellitus mal controlada (pag. 138) O epilepsia tratada con medicamentos anticonvulsivos tales como valproato de sodio (pag. 227), También son indicaciones para la detallada nosotros debido a la mayor riesgo de anomalías fetales estructurales.

Problemas especiales en Diagnóstico Prenatal

El significado del resultado de una prueba prenatal es por lo general bien definida, pero puede surgir situaciones que plantean importantes problemas de interpretación. Los problemas también se producen cuando la investigación diagnóstica no tiene éxito o se obtiene un resultado inesperado.

La falta de obtener una muestra o el fracaso Cultura

Es importante que cada mujer sometida a uno de estos procedimientos invasivos es alertado de la posibilidad de que, en ocasiones, puede resultar imposible obtener una muestra adecuada o las células obtenidas posteriormente dejan de crecer. Afortunadamente, el riesgo de cualquiera de estos eventos que ocurren es inferior al 1%.

Un ambiguo Cromosoma Resultado

En aproximadamente el 1% de los casos, CVS muestra evidencia del cromosoma aparente mosaicismo, es decir, la presencia de dos o más líneas celulares con constituciones diferentes cromosomas (pag. 40). Esto puede ocurrir por varias razones:

1. La muestra es *contaminado* por las células maternas. Esto es más probable que sea visto en las células cultivadas que las preparaciones directas.
2. El mosaicismo es una **artefacto de la cultura.** Por lo general, más de una cultivo celular se estableció en el momento del procedimiento con el fin de ayudar a resolver este problema rápidamente. Si mosaicismo está presente en una sola cultura, entonces es probable que sea un artefacto, que no reflejan la verdadera cariotipo fetal.
3. El mosaicismo se limita a una parte de la placenta, o lo que es conocido como **confinado mosaicismo placentario (** CPM). Esto surge debido a un error en la mitosis durante la formación y el desarrollo del trofoblasto y no tiene ninguna consecuencia para el feto.
4. Hay **verdadero mosaicismo fetal.**

En el caso de la amniocentesis, en la mayoría de los laboratorios es rutina para que se establezca más de una cultura separada. Si una sola célula anormal es identificado en una sola cultura, esto se supone que es un artefacto de la cultura, o lo que se denomina **nivel 1 mosaicismo,**
o pseudomosaicismo. Si el mosaicismo se extiende a dos o más celdas en dos o más cultivos de esto se toma como evidencia de la verdadera mosaicismo, o lo que es conocido como **nivel 3 mosaicismo.** La situación más difícil de interpretar es cuando mosaicismo está presente en dos o más celdas en una sola cultura, denominado **nivel 2 mosaicismo.**
Esto es más probable que represente un artefacto de la cultura, pero no es hasta un 20% de posibilidades de la verdadera mosaicismo fetal.

Para resolver la incertidumbre de mosaicismo cromosómico en el tejido CV cultivadas puede ser necesario para proceder a la amniocentesis. Si el último ensayo produce un resultado cromosómico normal, entonces por lo general se llegó a la conclusión de que el resultado anterior representado CPM.

El asesoramiento en esta situación puede ser extremadamente difícil. Si se confirma la verdadera mosaicismo, a menudo es imposible predecir el resultado fenotípico para el bebé. Un intento puede ser hecho para resolver resultados ambiguos por muestreo de sangre fetal para el análisis de cariotipo urgente, pero esto también es limitada en términos de la información que se obtiene sobre el fenotipo. Cualquiera sea la opción de los padres a elegir, es importante que el tejido (sangre, la piel, o la placenta) se obtiene en el momento de la entrega, si la pareja decide terminar o continuar con el embarazo, para resolver la importancia de los hallazgos prenatales.

Un inesperado resultado Cromosoma

se pueden producir tres tipos diferentes de resultados inesperados de cromosomas, cada uno de los cuales por lo general requiere el asesoramiento genético especializado y detallado.

Un diverso anormalidad cromosómica numérica

Aunque la mayoría de procedimientos invasivos, es decir, CVS y la amniocentesis, se llevan a cabo a causa de un mayor riesgo de trisomía 21 mediante el aumento de la edad materna, o como resultado de un aumento de riesgo a través de la prueba triple o cribado NT, una anomalía cromosómica distinta de la trisomía 21 puede se encuentran, por ejemplo

otro trisomía autosómica (13 o 18) o una aneuploidía de los cromosomas sexuales (45, X, 47, XXX, 47, XXY, o 47, XYY). Las aneuploidías de los cromosomas sexuales presentan problemas de orientación. Es muy difícil para cubrir todos los posibles resultados de la prueba en el momento del procedimiento-incluso los así-más comunes cuando un resultado como el síndrome de Turner (45, X; pag. 240) O el síndrome de Klinefelter (47, XXY; pag. 239) Se obtiene es esencial que los padres se dan detalles de la naturaleza y las consecuencias del diagnóstico. Cuando el asesoramiento especializado y objetivo está disponible, menos del 50% de los padres de un feto con un diagnóstico 'incidental' de un opt anomalía cromosómica del sexo para la terminación del embarazo.

Una estructural cromosómica Reordenamiento

Una segunda situación difícil es el descubrimiento de un reordenamiento cromosómico aparentemente equilibrada en el feto, como una inversión o translocación. Si el análisis de los cromosomas parentales muestra que uno de los padres tiene la misma reordenación cromosómica estructural, pueden estar seguros de que esto es muy poco probable que cause problemas en el niño. Si, sin embargo, este es un evento de novo en el feto, hay una probabilidad del 5% al 10% de que el feto tiene un reordenamiento sutil, desequilibrado con el resultado de anormalidades físicas y / o retraso en el desarrollo. Cada vez más esto puede ser resuelto por microarray CGH si está disponible. También es posible que se ha producido daño a un gen crítico en uno o ambos de los puntos de interrupción de transposición, lo que no sería recogido por microarray. Las parejas que enfrentan esta situación pueden tener gran dificultad en decidir qué hacer. ecografía detallada, si es normal, puede proporcionar algunas, pero no completa, tranquilidad. Más tarde, la familia extensa se debe investigar si la transposición se encontró a estar presentes en uno de los padres.

La presencia de un cromosoma marcador

Otra situación difícil es el hallazgo de una pequeña 'marcador' adicional cromosoma, es decir, un fragmento cromosómico pequeño para el que la identidad específica no se puede determinar por técnicas de citogenética convencional (pag. 28). Si esto se encuentra a estar presente en uno de los padres, entonces es poco probable que sea de importancia para el feto, pero, si de novo, hay hasta un 15% de probabilidad de que el feto sea fenotípicamente anormal. El riesgo es menor cuando el cromosoma marcador contiene material satélite (pag. 13), O se compone en gran parte de la heterocromatina (pag. 25), Que cuando no tiene satélites y se compone sobre todo de eucromatina (pag. 25). La disponibilidad de pescado (pag. 27) Y microarray-CGH (pag. 54) Significa que el origen de la cromosoma marcador a menudo se puede determinar más específicamente, que puede ayudar a la interpretación de pronóstico. La anormalidad única más común de este tipo es un cromosoma marcador 15.

Marcadores ecográfica 'blandas'

ultrasonografía sofisticada ha dado como resultado la identificación de anomalías sutiles en el feto, el significado de los cuales no son siempre claras. Por ejemplo, los quistes del plexo coroideo se ven a veces en los ventrículos cerebrales en desarrollo a mediados de trimestre (Figura 20.15). Inicialmente, se pensó que estos fueron invariablemente asociados con la trisomía feto que tiene 18 pero de hecho se producen con frecuencia en fetos normales, aunque si grande y no resolver de manera espontánea que pueden estar asociados con una anomalía cromosómica.

Aumento de la ecogenicidad del intestino fetal (Figura 20.16) tiene sido reportado en asociación con CF-el equivalente prenatal de íleo meconio (pag. 286). Los informes iniciales sugirieron que esto

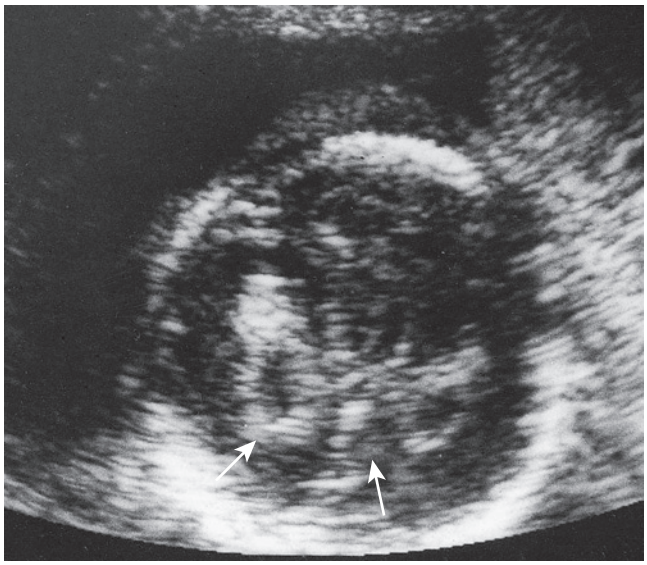


FIGURA 20.15 Ecografía de un cerebro fetal que muestra quistes bilaterales plexo coroideo (*flechas).*

hallazgo podría transmitir un riesgo tan alto como 10% para el feto tenga CF, pero ahora está claro que este riesgo es probablemente no más de 1% a 2%. hallazgos ecográficos novedosos de este tipo a menudo se llaman **marcadores blandos,** y un enfoque cauteloso a la interpretación es apropiada, incluyendo exploraciones de serie.

Interrupción del embarazo

La presencia de una anomalía grave en un feto en la mayoría de los países desarrollados es una indicación legal aceptable para la interrupción del embarazo (TOP). Sin embargo, esto es a menudo una opción lejos de ser fácil. Todas las parejas sometidas a una prueba prenatal, ya sea invasivo o no invasivo, se debe proporcionar información sobre los aspectos prácticos de la parte superior antes del procedimiento se lleva a cabo. Esto debe incluir una explicación de que la terminación en el primer trimestre se lleva a cabo por medio de cirugía bajo anestesia general, mientras que una mujer sometida a una terminación de mitad de trimestre tendrá que experimentar el parto.

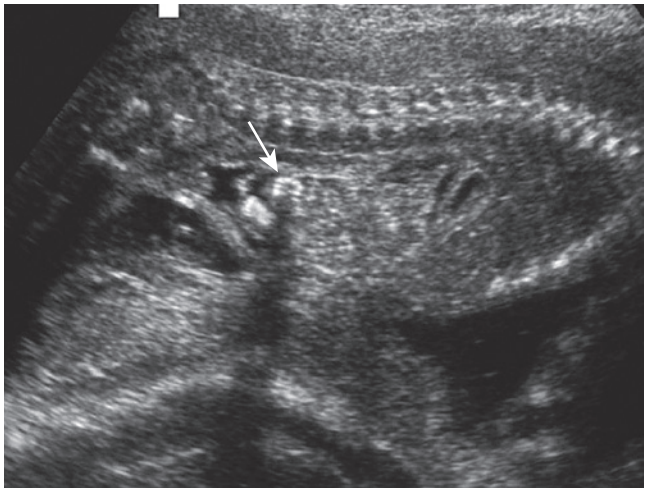


FIGURA 20.16 intestino ecogénico. Regiones del intestino que muestran inusualmente alta de la señal (*flecha).* Este es un signo de vez en cuando íleo meconial visto en la fibrosis quística. (*Por cortesía del Dr. Helen Liversedge, Exeter, Reino Unido)*

Diagnostico de preimplantación genética

Para muchas parejas prenatal pruebas en un embarazo en curso, con miras a la posible terminación, es demasiado difícil de contemplar. Para algunos de estos **diagnostico de preimplantación genética** (PGD) proporciona una alternativa aceptable. El segundo grupo más grande de usuarios de DGP son aquellos con subfertilidad o infertilidad que desean combinar la reproducción asistida con pruebas genéticas del embrión temprano. En el procedimiento, la pareja femenina se administran hormonas para inducir la superovulación y ovocitos se recoge después por vía transcervical, bajo sedación y control ecográfico. espermatozoides móviles de una muestra de semen se añaden a los ovocitos en cultivo **(fertilización in vitro [** IVF] -la misma técnica que se desarrolló para la infertilidad) y se incubaron para permitir que ocurra la fertilización-o, comúnmente, la fertilización se consigue utilizando **inyección intracitoplasmática de espermatozoides (** ICSI).

En la etapa de ocho células (blastocisto), el embrión temprano se realizó una biopsia y uno, o algunas veces dos, células (blastómeros) se retiran para el análisis. Cualquiera que sea el análisis genético se lleva a cabo, es esencial que esto es una posibilidad práctica en el material genómico de una sola célula, y en muchos casos un análisis utilizando un método de amplificación del genoma llama **amplificación de desplazamiento múltiple** y markers- haplotipo **preimplantación genética haplotyping** -ha sido el método de elección desde que fue pionera en 2006. La técnica revela el origen parental de alelos heredados y reduce la vulnerabilidad a la contaminación por ADN extraño, así como el problema de la pérdida del alelo, por lo tanto mejorar considerablemente la eficiencia. A partir de los embriones analizados, uno o dos que son sanos y no afectado por el trastorno de los que están en riesgo se reintroducen en el útero de la madre. Implantación entonces debe ocurrir para un embarazo exitoso y esto es un importante obstáculo -la tasa de éxito para el procedimiento es sólo alrededor del 30% por ciclo de tratamiento, incluso en los mejores centros. Una variación de la técnica es la retirada de la primera, y, a menudo segundos, cuerpos polares desde el oocito fertilizado, que se encuentran debajo de la zona pelúcida. Debido a que el primer cuerpo polar degenera con bastante rapidez, análisis es necesario dentro de las 6 horas de recuperación. Análisis de los cuerpos polares es un método indirecto de genotipado porque el ovocito y primera brecha cuerpo polar una de la otra durante la meiosis I y, por tanto, contienen diferentes miembros de cada par de cromosomas homólogos.

En el Reino Unido, los centros deben tener licencia para practicar la DGP y están regulados por la Autoridad de Fertilización Humana y Embriología (HFEA). En términos numéricos, el impacto de la DGP ha sido pequeño hasta la fecha, sino una amplia y creciente gama de condiciones genéticas ya ha sido probado (Tabla 20.5), Con cada una que requiere una licencia. Las razones de referencia más comunes para los trastornos de un solo gen son CF, distrofia miotónica, enfermedad de Huntington, β- talasemia, atrofia muscular espinal, y el síndrome de X frágil. La técnica para la identificación de alelos normales y anormales en estas condiciones, y el análisis de ligamiento de ADN, en su caso, es PCR (pag. 50). La selección del sexo en el caso de graves condiciones ligadas al cromosoma X se permite que el análisis de un solo gen no es posible. El grupo más grande de referencias para el DGP, sin embargo, es translocaciones cromosómicas anomalías recíprocas y en particular (robertsonianas pp. 35 , 36). En los últimos años, el DGP ha hecho en ocasiones raras sido utilizados no sólo para seleccionar embriones no afectados por el trastorno genético para el cual el embarazo está en riesgo, sino también para proporcionar un antígeno leucocitario partido de tipo tisular humano para que el nuevo niño puede actuar como una donante de médula ósea para un hermano mayor afectado por, por ejemplo, anemia de Fanconi. El debate ético que rodea estos casos denominados 'hermano salvador' se discute más adelante en capítulo 22 .

Tabla 20.5 Algunas de las condiciones para las cuales diagnóstico genético preimplantacional se ha utilizado y está disponible

Modo de la Enfermedad Inheritance	
Dominante autosómico	La esclerosis tuberosa imperfecta de Charcot-Marie-Tooth La poliposis adenomatosa familiar Huntington enfermedad de Marfan Síndrome de distrofia miotónica neurofibromatosis Osteogénesis
Autosómica recesiva	β- Talasemia Cystic fibrosis Epidermolisis bullosa enfermedad de células falciformes enfermedad de Gaucher atrofia muscular enfermedad de Tay-Sachs espinal
X-linked	síndrome de Alport distrofia muscular de Duchenne Síndrome X Frágil (DMD) síndrome de Hunter Kennedy
Ligada a X: determinación del sexo solamente	DMD
	La deficiencia de ornitina transcarbamilasa La incontinencia pigmentaria Otros trastornos graves
mitocondrial	MELAS
Cromosómico	translocaciones de Robertson Las translocaciones recíprocas Inversiones de cribado de aneuploidías, supresiones

MELAS, encefalopatía mitocondrial miopatía, acidosis láctica, derrame cerebral.

Un desarrollo adicional usando métodos de micromanipulación ha llamado mucho la atención. Para eludir el problema de la enfermedad genética devastadora que resulta de una mutación en el genoma mitocondrial (donde el riesgo de recurrencia puede ser tan alta como 100%), el núcleo del oocito de la madre genética (que lleva la mutación mitocondrial) puede ser retirado y se inserta en un ovocito donante del que el núcleo había sido eliminado. Esta es una tecnología de sustitución de núcleos de células, similar a la utilizada en los experimentos de clonación reproductiva en animales ('Dolly' la oveja; ver pag. 330) Y fue legalizado en el Reino Unido en 2015. La controversia ética ha sido impulsado por el sonido medios mordida 'bebés de tres padres', a pesar de que el ADN de los donantes asciende a 0,005% del total. Parte del problema se refiere a la posibilidad de transmisión matrilineal de las mitocondrias de los donantes a las generaciones futuras.

Concepción Asistida e implicaciones para la enfermedad genética

Fertilización in vitro

Muchos miles de bebés en todo el mundo han nacido por FIV en los últimos 30 años, cuando la técnica fue el primer éxito. La indicación para el tratamiento en la mayoría de los casos es la subfertilidad, que ahora afecta a uno de cada siete parejas. En algunos países occidentales, del 1% al 3% de todos los nacimientos son el resultado de las técnicas de reproducción asistida (ARTS). La cohorte de la prole concebida de esta manera es, por tanto, grandes, y está reuniendo pruebas de que el riesgo de defectos de nacimiento se incrementa en un 30% a un 40%

en comparación con la población general concebido en la forma normal, con aproximadamente un 50% más niños susceptibles de ser pequeños para la edad gestacional (SGA). Específicamente, un pequeño aumento en ciertas condiciones epigenéticos debido a la impronta genómica defectuoso (pag. 77) Se ha observado-Beckwith-Wiedemann (pag. 79) Y de Angelman (pag. 78 síndromes), y el síndrome de 'hipometilación', a pesar de los posibles mecanismos no están claros. En los casos estudiados, se observó pérdida de sellado en el *Kcnq1ot1* locus (véase Figura 6.27 ; pag. 80) En el caso del síndrome de Beckwith-Wiedemann, y en el *SNRPN* locus (Figura 6.23 ; pag. 78) En el caso del síndrome de Angelman. No hay diferencias aparentes de impronta explican el aumento de los bebés PEG concebidos por ICSI.

eventos epigenéticos en todo el momento de la fecundación e implantación son cruciales para el desarrollo normal (pag. 121). Si hay un aumento del riesgo definido de condiciones de impresión anormal después de ART, que puede estar relacionado, en parte, para el tiempo de cultivo prolongado de embriones, que se ha convertido en una tendencia en las clínicas de infertilidad. En lugar de transferir los embriones en etapa de escisión, ahora es más rutinario para transferir los blastocistos, que permite a los embriones más sanos que buscan ser seleccionados. Sin embargo, en modelos animales se ha demostrado que el cultivo in vitro afecta a la medida de la impronta, la expresión génica, y por lo tanto el potencial para el desarrollo normal.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

Como se ha mencionado, esta técnica se utiliza comúnmente como parte de la FIV cuando se combina con PGD, pero la principal indicación para inyectar directamente espermatozoide en el óvulo es subfertilidad masculina debido a recuento bajo de espermatozoides, pobre motilidad de los espermatozoides, la morfología anormal de espermatozoides, o bloqueo mecánico a la paso de los espermatozoides a lo largo de los conductos deferentes. anomalías cromosómicas o reordenamientos se han encontrado en aproximadamente el 5% de los hombres para los que la ICSI es adecuado, y un 10% a un 12% en aquellos con azoospermia u oligospermia severa. Los ejemplos incluyen los Robertsonian 13: deleciones 14 de translocación y del cromosoma. Para los hombres con azoospermia u oligospermia severa el cariotipo debe ser verificada, incluyendo la aplicación de técnicas moleculares en busca de deleciones submicroscópicas Y. En aquellos con bloqueo mecánico debido a la ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes (CBAVD), una proporción significativa tienen mutaciones de FQ. ICSI ofrece esperanza a los hombres con ABCCD, así como las personas con el síndrome de Klinefelter, después de la aspiración testicular de espermatozoides.

Algunas de las anormalidades cromosómicas en los hombres pueden ser hereditarias, especialmente las destinadas a la cromosomas- sexo y hay una pequeña pero definida aumento de anomalías cromosómicas en la descendencia (1,6%).

inseminación artificial

Como una forma de concepción asistida para el tratamiento de la infertilidad masculina, o eludir el riesgo de una enfermedad genética, **inseminación artificial** (DI) se ha utilizado desde la década de 1950. Hace relativamente poco tiempo, sin embargo, tiene conciencia de los problemas de genética médica ha incorporado a la práctica. Después de los casos de niños concebidos por DI que fueron descubiertos posteriormente tener desórdenes cromosómicos equilibrados o desequilibrados, o en algunos casos CF (que indica que el donante de esperma era un portador para CF), el cribado de donantes de esperma para mutaciones de FQ y reordenamientos cromosómicos se ha convertido la práctica habitual en muchos países. Esto se recomienda sólo en fecha tan reciente como el año 2000 por la Sociedad Británica de Andrología. En los Países Bajos, un donante cuyo esperma se utilizó para padre 18 descendencia desarrollado un trastorno autosómico dominante de inicio tardío neurodegenerativa (una de las ataxias espinocerebelosas), indicando así que todo 18 crías fueron concebidos en riesgo 50%.

Esto dio lugar a un fallo que el esperma de un donante se debe utilizar no más de 10 veces, en comparación con 25 antes de esta experiencia. En el Reino Unido, los hombres mayores de 40 años de edad no pueden ser donantes debido a la pequeña pero creciente riesgo de nuevas mutaciones en la línea germinal que surgen en el esperma con el avance de la edad paterna.

Por supuesto, no es posible seleccionar el donante para todas las eventualidades, pero estos casos han servido para poner de relieve el conflicto potencial entre el tratamiento de la infertilidad (o enfermedad genética) por el DI y el mantenimiento de un alto nivel de preocupación por el bienestar del niño concebido. perfil más alto a este respecto es el debate en curso acerca de la cantidad de información debe permitir hijos DI acerca de sus padres genéticos, y la ley varía en todo el mundo. Los problemas se aplican por igual a las mujeres que donan sus óvulos.

Reproducción asistida y la Ley

En los Estados Unidos, no existe ninguna ley federal para regular la práctica de la concepción asistida que no sea el requisito de que los resultados de la FIV e ICSI se debe reportar. En el Reino Unido, la regulación estricta opera a través de la HFEA en base a la Ley de Fertilización Humana y Embriología de 1990 (actualizado en 2008). La HFEA informa a la Secretaría de Estado de Salud, expide licencias, y se encarga de las inspecciones de los centros registrados. Las diferentes licencias otorgadas son para *tratamiento* (Caja 20.2), *almacenamiento* (gametos y embriones), y *investigación* (en embriones humanos in vitro). Un registro de todos los ciclos de tratamiento, los niños nacidos por FIV, y el uso de gametos donados, debe mantenerse. La investigación permitida bajo licencia cubre el tratamiento de la infertilidad, aumento de los conocimientos sobre los defectos de nacimiento, aborto involuntario de prueba, genéticas en los embriones, el desarrollo del embrión precoz y el tratamiento potencial de la enfermedad grave.

No invasiva Revisión Prenatal (NIPT)

A la vuelta del siglo 19, se descubrió que las células fetales llegan a la circulación materna, pero la confirmación de que ADN fetal libre de células (cffDNA), derivada de tejido trofoblasto de la placenta, está presente en el plasma de mujeres embarazadas no se hizo hasta 1997 (Figura 20.17). Este hecho fue explotada inicialmente en la práctica clínica tan pronto como 6 a 7 semanas de embarazo para determinar el sexo fetal mediante la detección de secuencias de ADN del cromosoma y el gen fetal Rhesus D. determinación precoz del sexo fetal es clínicamente útil en un embarazo en riesgo de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, y también en la hiperplasia adrenal congénita. El problema con el análisis de cffDNA es el de aislamiento porque el ADN libre de células materna constituye el 80% a 90% de todo el ADN libre de células en la circulación materna. La ausencia de ADN de cromosoma Y podría indicar que el feto es hembra, o que la cantidad de ADN fetal es muy bajo. Esto se resuelve mediante el uso de

cuadro 20.2 Tratamientos concepción asistida Que requiere una licencia de la Fertilización Humana y Embriología

La fertilización in vitro de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides Diagnóstico genético preimplantacional donación donación Sperm Egg donación de embriones Subrogación

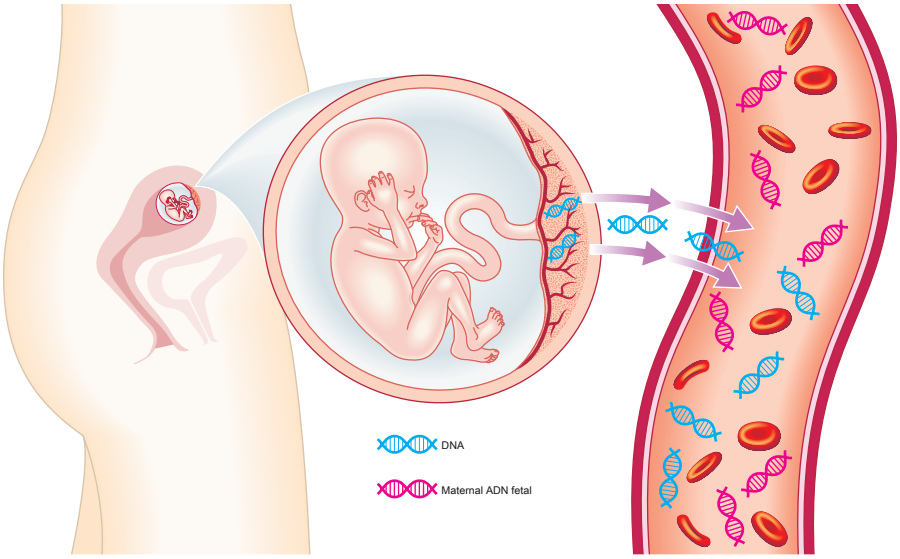


FIGURA 20.17 cantidades mínimas de ADN fetal libre de células alcanzan la circulación materna de los trofoblastos de la placenta y se puede acceder para el análisis genético.

PCR en tiempo real para cuantificar la cantidad de fetal o total de ADN presente en el plasma.

El desarrollo de la tecnología para detectar el síndrome de Down y otras trisomías comunes en el feto ha sido rápido. En este caso, el reto consiste en discriminar entre una muestra de ADN en la que el componente fetal constituye tres copias del cromosoma 21 en lugar de las dos copias del ADN libre de células del plasma materno. Esto se ha logrado mediante la tecnología masiva paralela secuenciación 'escopeta' combinado con el análisis de datos de secuenciación sofisticado. Esencialmente, millones de pequeños fragmentos de cffDNA (tanto aleatorios y específicas para cromosomas de interés) de plasma materno (que contiene el ADN libre de células tanto fetal y materna) se amplifican y se secuencian. Los fragmentos son entonces mapeados con el genoma humano y se analizaron para su frecuencia, o la densidad, a lo largo de cada cromosoma, permitiendo la detección del síndrome de Down en el feto, donde el cromosoma 21 fragmentos son-over representado, y lo mismo para las otras aneuploidías comunes. ensayos de validación de la técnica han demostrado una precisión mayor que o igual a 99% y está siendo introducido en el cribado prenatal. Se ha calculado que ser rentable cuando se utiliza para sustituir la amniocentesis después de detección del suero materno en la prueba combinada ha puesto de relieve una 1: riesgo 150 o mayor para el síndrome de Down.

El atractivo de una prueba prenatal muy precisa que evite un procedimiento invasivo que impliquen un riesgo de pérdida fetal es evidente. Como resultado, la gama de condiciones para las cuales se desarrollarán las pruebas se expandirá, y de hecho ya está disponible para la acondroplasia (*FGFR3* de genes) y algunos de los craneosinostosis condiciones debido a mutado *FGFR2*. Aunque existen preocupaciones inevitables que la tecnología hará posible poner a prueba el feto de características no médicos o características, esto es muy poco probable dada la naturaleza a medida de cada ensayo individual. Lo hace, sin embargo, cambiar radicalmente la cara de las pruebas de detección prenatal y en el futuro previsible.

El tratamiento prenatal

En este capítulo se ha centrado principalmente en el diagnóstico prenatal y las pruebas para detectar anomalías, lo que inevitablemente significa que la opción de la interrupción del embarazo es un resultado posible. por el futuro no es cauteloso optimismo de que las pruebas prenatales, con el tiempo, dar lugar a la posibilidad de un tratamiento eficaz en el útero, por lo menos para algunas condiciones.

Un posible modelo para el tratamiento prenatal éxito es proporcionada por el hiperplasia autosómica recesiva trastorno suprarrenal congénita (CAH) (pag. 261). mujeres lactantes afectados a menudo nacen con virilización de los genitales externos. Existe evidencia de que en una proporción de casos de virilización se puede prevenir si la madre toma un potente esteroide conocido como dexametasona en una dosis muy pequeña de la gestación de 4 a 5 semanas en adelante. diagnóstico prenatal específico de CAH se puede lograr mediante análisis de ADN de tejido CV. Si este procedimiento confirma que el feto es hembra y afectada, la madre continúa tomando dexametasona de dosis baja durante todo el embarazo, que suprime el eje pituitario-adrenal fetal. Si el feto es masculino, aunque afectada, la madre deja de tomar dexametasona y el producto del embarazo.

El tratamiento de un feto afectado con inmunodeficiencia combinada severa (pag. 173) También ha sido reportado. La tolerancia inmunológica del feto a antígenos extraños introducidos en el útero significa que las células madre transfundidas son reconocidos como 'auto', con la perspectiva de buenos resultados a largo plazo.

Cuando la terapia génica (pag. 207) Demuestra ser seguro y efectiva, la tolerancia inmunológica del feto debería hacer más fácil para comenzar este tipo de tratamiento antes del nacimiento en lugar de después. Esto tendrá la ventaja añadida de reducir el período en que el daño irreversible puede ocurrir en órganos tales como el sistema nervioso central, que puede ser afectado por trastornos neurodegenerativos progresivos.

OTRAS LECTURAS

. Allyse, M., et al, 2015. prueba prenatal no invasiva: una revisión de la implementación y desafíos internacional. Int J Womens Health 7, 113-126.

Evans, M., 2006. El diagnóstico prenatal. McGraw-Hill Professional. Odibo, A., Krantz, D., 2010. El cribado prenatal y diagnóstico, una cuestión de clínicas en medicina de laboratorio. Saunders. Pereira, E., Soria, J. (Eds.), 2010. Handbook of diagnóstico prenatal. Métodos, problemas y efectos en la salud. Nova Science Publishers Inc.

ELEMENTOS

1 El cribado prenatal se puede llevar a cabo por no invasiva
métodos tales como ensayos de suero materno combinado con la translucencia nucal de síndrome de Down, y la ecografía para detectar anomalías estructurales.

2 pruebas prenatales específica del cromosoma y de un solo gen
trastornos por lo general requiere una técnica invasiva, como la amniocentesis o de vellosidades coriónicas, por la que el material de origen fetal se puede obtener para el análisis.

3 procedimientos de pruebas prenatales invasivas transmiten pequeños riesgos para
causando aborto involuntario (por ejemplo, la amniocentesis 0,5% a 1%, de vellosidades coriónicas de muestreo 1% a 2%, cordocentesis 1% a 2%, fetoscopia 3% a 5%).

4 Las indicaciones más comunes para las pruebas prenatales son
la edad materna avanzada y un mayor riesgo predecirse a partir de la detección. Otras indicaciones incluyen una anterior, o de la familia, la historia de un trastorno cromosómico o de un solo gen, o un resultado anormal en la ecografía.

5 Aunque el significado de muchos hallazgos de diagnóstico prenatal
Está claro, con frecuencia surgen situaciones en las que las consecuencias para el feto son muy difíciles de predecir, en cuyo caso la pareja debe ofrecerse asesoramiento genético especializado.

6 prueba prenatal no invasiva sobre el ADN fetal libre de células en el
circulación materna está empezando a cambiar el enfoque de cribado prenatal y pruebas.

C apítulo 2 1

Asesoramiento genetico

Cualquier pareja que ha tenido un hijo con una anomalía grave debe reflejar inevitablemente sobre por qué sucedió esto y si algún niño (s) que optar por tener en el futuro puedan ser afectados de manera similar. Del mismo modo, los individuos con una historia familiar de un trastorno grave es probable que estar preocupado de que o bien podrían desarrollar el trastorno o transmitirlo a las generaciones futuras. También están muy preocupados por el riesgo de que sus hijos normales podrían transmitir la enfermedad a su descendencia. Para todos los afectados por una enfermedad genética que se toma en serio a ellos, es necesaria una gran sensibilidad en la comunicación. Sólo unas pocas palabras habladas con verdadera preocupación que cuida puede poner a los pacientes en la facilidad y permitir una sesión significativa de proceder; Sólo unas pocas palabras descuidadas que hacen que la luz de una situación grave de comunicación pueden dañar irrevocablemente.

La realización de las necesidades de los individuos y parejas, junto con el conocimiento de la importancia de proporcionar información exacta y apropiada, ha sido un factor clave en el establecimiento de la genética clínica y asesoramiento genético.

Definición

Desde la primera introducción de los servicios de asesoramiento genético Hace aproximadamente 50 años, se han hecho muchos intentos para idear una definición satisfactoria y que todo lo abarca. Todos estamos de acuerdo que es un proceso de comunicación y la educación que se ocupa de las preocupaciones relacionadas con el desarrollo y / o la transmisión de un trastorno hereditario.

Una persona que busca asesoramiento genético se conoce como una **consultand.** Durante el proceso de asesoramiento genético, existe un amplio consenso de que el consejero debe tratar de asegurarse de que el consultante se le proporciona información que permite a él o ella para comprender:

1. El diagnóstico médico y sus implicaciones en términos de pronóstico y el tratamiento posible
2. El modo de herencia de la enfermedad y el riesgo de desarrollar y / o transmitirla

3. Las opciones u opciones disponibles para hacer frente a los riesgos. También se acordó que el consejo genético debe incluir un fuerte elemento de comunicación y de apoyo, por lo que aquellos que buscan la información son capaces de llegar a sus **propias decisiones con pleno conocimiento y sin presión o tensión indebida (** cuadro 21.1 **).**

cuadro 21.1 Pasos en el asesoramiento genético

en la historia exacta de la familia, la historia clínica, el examen y evaluación de riesgos investigaciones Comunicación Discusión de opciones basadas en el diagnóstico

contacto y apoyo a largo plazo

P. ¿Cuál es la diferencia entre un médico

¿y Dios?

A. Dios no creo que sea un médico.

LUEGO

El establecimiento del diagnóstico

El establecimiento de un diagnóstico es fundamental para la consulta genética. Si la información incorrecta, inapropiada y totalmente engañoso se podría dar, con consecuencias potencialmente trágicas. Sin embargo, las técnicas de orientación pueden ser probados en gran medida cuando tanto el diagnóstico y el riesgo son inciertos.

Llegar a un diagnóstico en genética clínica por lo general implica los tres pasos fundamentales para cualquier consulta médica: Cómo realizar la anamnesis, que llevan a cabo un examen, y que llevan a cabo las investigaciones correspondientes. A menudo, la información detallada sobre la historia familiar del consultante habrá sido obtenido por un consejero genético enfermera especializada. Una historia completa y exacta de la familia es la piedra angular de todo el proceso de evaluación y asesoramiento genético. Más información sobre el historial médico familiar y personal, a menudo surge en la clínica, cuando un examen completo puede llevarse a cabo y las investigaciones apropiadas inició, que a menudo significa microarray CGH y / o análisis de genes apropiados, y la remisión a especialistas en otros campos, como la neurología, cardiología y oftalmología.

Muchos trastornos muestran *etiológico* heterogeneidad, por ejemplo, pérdida de la audición y la discapacidad intelectual no específicos, los cuales podrían ser ambientales o genéticos en la etiología. Si las pruebas genéticas de rutina y la historia familiar son el **asesoramiento informativo menudo se basa en los riesgos empíricos (** pag. 100 **), Las cuales** rara vez son tan satisfactorios como los riesgos sobre la base de un diagnóstico preciso y específico.

Un trastorno shows heterogeneidad genética si puede ser causada por más de un mecanismo genético (pag. 100 **). Muchos de esos trastornos son reconocidos, y el** asesoramiento puede ser extremadamente difícil, si la heterogeneidad se extiende a diferentes modos de herencia. Los ejemplos más comunes incluyen el deterioro de **audición neurosensorial, retinitis pigmentosa, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (** pag. 275 **), Y las condiciones del tejido conectivo, incluyendo las diversas formas de síndrome de Ehlers-Danlos (** Figura 21.1 **). Todos pueden mostrar autosómica dominante, autosómica recesiva, y la herencia recesiva ligada al cromosoma X, y en algunos casos mitocondrial (** Tabla 21.1 **).** Cada vez más, las pruebas del panel de genes para grupos específicos de condiciones genéticas, por ejemplo heredan enfermedades de los ojos, tales como retinitis **pigmentosa (** Figura 21.2 **), Proporcionar diagnósticos genéticos, aunque también generar** cada vez más confusión cuando se identifica una variante de significación desconocida (VUS). Estos hallazgos plantean problemas de orientación, tanto antes de tomar una muestra en la etapa de explicar la prueba y al dar resultados. El reto puede estar relacionada



FIGURA 21.1 El síndrome de Ehlers-Danlos. El patrón de herencia en este caso es autosómica dominante porque padre e hijo se ven afectados.

tanto a la evaluación de riesgos y la comunicación de riesgo si hay una falta de certeza.

Cálculo y presentación de los Riesgos

Calcular y comunicar el riesgo de recurrencia puede ser sencillo si la información de pedigrí es muy clara, incluso si el diagnóstico preciso no lo es. Sin embargo, factores como la variable edad de aparición, la penetrancia reducida, el hallazgo de una VUS, y las condiciones que demuestra la herencia digénica, pueden hacer el cálculo del riesgo más compleja. Pero la comunicación de riesgo es mucho más que simplemente transmitir una cifra numérica o porcentual. La toma de decisiones en la cara de un riesgo general es un proceso multifacético, así que por norma general de trabajo, riesgos de recurrencia deben ser cuantificados, calificado, y se colocan en contexto.

Cuantificación-El valor numérico de un riesgo

Muchas personas tienen dificultades para entender los conceptos básicos de riesgo, especialmente los diferentes modos de expresar que, como una forma de probabilidades o como un porcentaje. Por lo tanto, un riesgo de 1 en 4 para la enfermedad autosómica recesiva se puede presentar como un odds ratio de 3 a 1 en contra, o numéricamente como 25%. La consistencia y la claridad son importantes para evitar la confusión, y es esencial hacer hincapié en que el riesgo se aplica a *cada* embarazo y que el azar no tiene memoria. Para los padres que acaban de tener un hijo con un trastorno autosómico recesivo, esto no significa que sus próximos tres hijos no se verán afectadas. Una moneda lanzada no tiene memoria si aterrizó a cara o cruz en el último tiro!

Tabla 21.1 Los trastornos hereditarios que pueden mostrar diferentes patrones de herencia

Trastorno	Los patrones de herencia
Ataxia cerebelosa	AD, AR
Charcot-Marie-Tooth	AD, AR, XR
catarata congénita	AD, AR, XR
El síndrome de Ehlers-Danlos	AD, AR, XR
ictiosis	AD, AR, XR
microcefalia	AD, AR
Poliquistico enfermedad en los riñones	AD, AR
Retinitis pigmentosa	AD, AR, XR, M
La pérdida auditiva neurosensorial	AD, AR, XR, M

ANUNCIO, **Dominante autosómico;** ***ARKANSAS,*** **autosómica recesiva;** ***METRO,*** **mitocondrial;** ***XR,*** X recesiva ligada.

También es importante que los consejeros genéticos no son vistos como profetas de la fatalidad. La otra cara de riesgo se puede destacar, por lo que si el riesgo de recurrencia empírica para el labio leporino y el paladar bilateral es de aproximadamente 4%, se deduce que hay una posibilidad de 96% de que el problema no se producirá la próxima vez.

Calificación: la naturaleza de un riesgo

En la toma de decisiones basadas en el riesgo estudios han demostrado que el valor numérico de riesgo es un factor menos importante que la naturaleza o *carga* de problemas de salud asociados con el diagnóstico. Por lo tanto, un 'alto' riesgo de 1 en 2 para un problema trivial como parcial sindactilia cutánea de los dedos del pie 2-3 no impedirá padres. Sin embargo, una línea germinal riesgo mosaicismo 1% para una enfermedad como la esclerosis tuberosa menudo será suficiente para que los padres soliciten las pruebas prenatales. Otros factores, tales como si una condición pueden ser tratados con éxito, ya que se asocia con el dolor y el sufrimiento, y si no había experiencia de la intimidación en la infancia, todos sean relevantes para la toma de decisiones.

Los riesgos Depositar en Contexto

Los futuros padres se ven en una clínica de consejo genético deben contar con información que les permite poner el riesgo en contexto con el fin de ser capaz de decidir por sí mismos si es 'alto' o 'bajo'. Por ejemplo, puede ser útil (pero también alarmante) para señalar que aproximadamente 1 de cada 40 de todos los bebés tiene una malformación congénita (a menudo tratable) o trastorno incapacitante. Por lo tanto, un riesgo adicional de cotización de 1 en 50, aunque en un principio alarmante, en la reflexión podría ser percibida como relativamente bajo. Como una guía arbitraria, los riesgos de 1 en 10 o mayor tienden a ser consideradas como alta, 1 en 20 o menos como bajo, y valores intermedios como moderado.

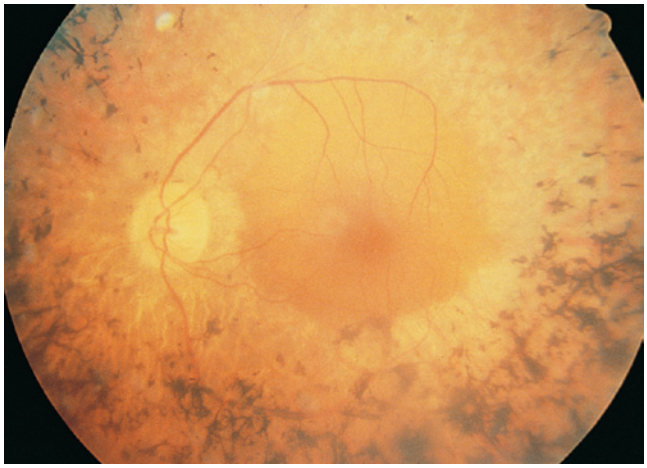


FIGURA 21.2 Fondo de ojo que muestra los cambios pigmentarios típicos de la retinitis pigmentosa. (*Reproducido con permiso de Yanoff M, Duker JS 2014 Ophthalmology 4 ed. Elsevier.)*

Discutir las opciones

Una vez establecido el diagnóstico y discutido el riesgo de ocurrencia / recurrencia, el consejero debe proporcionar toda la información pertinente necesaria para el individuo / pareja para tomar decisiones informadas de los suyos. En su caso, la disponibilidad del diagnóstico prenatal debe ser discutido, junto con los detalles de los procedimientos, el tiempo, las limitaciones y riesgos asociados (véase

capítulo 20). Si se deben mencionar las opciones reproductivas apropiadas, con la asistencia, incluyendo la donación de gametos y el diagnóstico genético preimplantacional (pag. 313). Estas técnicas se pueden utilizar cuando una pareja es estéril, por ejemplo, para Klinefelter o Turner síndromes (ver capítulo 17), O para evitar un problema genético en uno o ambos socios.

Estos problemas deben ser presentados de forma muy sensible. Para algunos, la posibilidad del diagnóstico prenatal seguido de la terminación selectiva del embarazo es inaceptable, mientras que otros ven esto como su manera de tener hijos sanos. Cualesquiera que sean los puntos de vista personales del consejero, los pacientes tienen derecho a la información completa sobre las opciones y procedimientos prenatales que sean técnicamente viables y legalmente permisible.

Comunicación y Apoyo

La capacidad de comunicarse es esencial en el asesoramiento genético y es un proceso bidireccional. Además de proporcionar información, el consejero debe tratar de ser receptiva a los temores y aspiraciones de los pacientes, expresadas o no expresadas. Buena capacidad de escucha son vitales para la consulta, así como una capacidad de presentar información de una manera clara, simpático, y adecuado, con sensibilidad cultural.

A menudo, una persona o pareja será emocional y molesto cuando se hace un diagnóstico genético, y los sentimientos de culpa pueden sobrevenir. Es normal que miran hacia atrás y analizar cada caso y pasando, por ejemplo, durante un embarazo. Por lo tanto, la presentación de información potencialmente difícil debe tener en cuenta la compleja psicología y la emoción que puede afectar a la sesión. El ajuste debe ser tranquilo y confortable, con tiempo suficiente para la discusión y preguntas. Siempre que sea posible, los términos técnicos deben ser evitados, o cuidadosamente explicó. Las preguntas deben ser contestadas abierta y honestamente, incluso para áreas de incertidumbre en relación con el diagnóstico y resultados. La mayoría de los pacientes a entender que hay limitaciones,

A pesar de todos los esfuerzos, una sesión de asesoramiento puede ser intenso y el peso de la información abrumadora. Por esta razón, los pacientes deben recibir una carta, y en ocasiones el material escrito adicional, después de la sesión. También pueden ser contactados después por un consejero, que proporciona una oportunidad para aclarar cuestiones difíciles o confusas. Los pacientes y las parejas que han recibido información compleja y, a veces angustiosa, por ejemplo, en relación con las pruebas de diagnóstico prenatal o presintomático de la enfermedad de Huntington (pag. 274), Se les debe ofrecer la oportunidad para futuros contactos y apoyo. La mayoría de los centros ofrecen esto a través de un equipo de enfermeras asesoras genéticas.

Grupos de apoyo al paciente

organizaciones de apoyo para enfermedades específicas dirigidas por laicos generalmente se establecen por los padres altamente motivados y bien informados o familias afectadas, y proporcionan un papel de enorme valor. Cuando se enfrenta a un diagnóstico nuevo y rara muchas familias se sienten muy aislados, sobre todo porque la mayoría de los profesionales de la salud saben poco acerca de su trastorno en particular, y en gran medida el valor de contactos con otros que tienen experiencias similares. Remisión a un grupo de apoyo adecuado debe ser ofrecido como una rutina, aunque los individuos motivados a progresar rápidamente a través de Internet y las redes sociales. Muchos grupos bien organizados financian con éxito la investigación y ayudar a iniciar nuevos servicios.

Orientación-Directiva genética o no la Directiva?

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que proporciona información, con el objetivo de garantizar que una persona o pareja a alcanzar sus propias decisiones con pleno conocimiento de los riesgos y las opciones. Existe un consenso abrumador de que el consejo genético debe ser no directiva, con el que se hizo ningún intento de dirigir el consultante lo largo de un determinado curso de acción. En el mismo espíritu, el asesor genético debe no ser crítico, incluso si una decisión adoptada parece poco aconsejable o es contrario a las creencias propias del consejero. Por lo tanto, el consejero facilita y mejora la autonomía en lugar de prescribir un curso de acción particular. Esta *centrada en la persona*

enfoque se ajusta más estrechamente con el modelo de la teoría de asesoramiento desarrollado por la American, Carl Rogers (1902-1987), en lugar de la *psicodinámica* enfoque de Sigmund Freud (1856-1939). Si los consejeros se les pide lo que harían si frente a la situación del paciente en general es preferible evitar ser arrastrado a expresar una opinión. En lugar de ello, el consejero puede ayudar al consultante a imaginar las consecuencias, y cómo se puede sentir, si se siguieron diferentes opciones. Se trata de 'asesoramiento basado en escenarios de decisión' y fomenta la reflexión cuidadosa, lo cual es particularmente importante cuando las decisiones tienen consecuencias irreversibles. Se trata de los pacientes y sus familias que tienen que vivir con las consecuencias de sus decisiones, y deben ser alentados a tomar la decisión que puedan vivir mejor con el uno que es menos probable que lamentar.

Los resultados en asesoramiento genético

La cuestión de la definición de los resultados en el asesoramiento genético es difícil y polémico, en parte debido a su naturaleza bastante nebuloso y la dificultad en la definición de criterios de valoración cuantificables, sino también debido a la presión sobre la financiación sanitaria. A pesar de esto, la importancia de la experiencia de asesoramiento se reconoce cada vez más en relación con la explicación, y consintiendo, las complejidades de la secuenciación del exoma, así como la interpretación de los resultados y los datos.

En general, los tres principales medidas de resultados que han sido evaluados son el recuerdo, el impacto en el comportamiento reproductivo posterior, y la satisfacción del paciente. La mayoría de los estudios han demostrado que la mayoría de las personas que han asistido a una clínica de consejo genético tiene una recuperación razonable de la información dada, sobre todo si esto se vio reforzada por una carta personal o visita de seguimiento. Sin embargo, la confusión puede surgir, y tanto como 30% de los aconsejados tener dificultad para recordar una figura riesgo preciso. Los estudios que se han enfocado en el comportamiento reproductivo posterior de las parejas que han asistido a una clínica de consejo genético han demostrado que aproximadamente el 50% ha sido influenciado en cierta medida, sobre todo en relación con la gravedad del trastorno, el deseo de los padres de tener hijos, y si el diagnóstico y / o tratamiento prenatal están disponibles. Por último, los estudios que han tratado de evaluar la satisfacción de los pacientes han tenido dificultades para abordar el problema de cómo esto mejor debe ser definido. Por ejemplo, un individuo podría ser muy satisfechos con

la forma en que fueron aconsejados, pero siguen siendo muy insatisfecho por la falta de un diagnóstico preciso o la disponibilidad de una prueba de diagnóstico prenatal definitivo.

En momentos en que hay poco o ningún dinero para la expansión de los servicios de salud, ya sea, el 'valor' privado o financiado por el Estado y la 'eficacia' de los servicios de genética, en particular el asesoramiento genético, pueden ponerse en duda. economía de la salud se ha centrado a menudo en la prevención de discapacidades serias (y caros) enfermedades genéticas, pero esto siempre lleva un trasfondo de una filosofía de la eugenesia. La autonomía del paciente ha sido siempre el principio ético de guía para los profesionales de la genética médica y ahora hay un perfil muy significativa para las enfermedades raras a nivel político. Como se mencionó anteriormente, exoma conjunto y secuenciación del genoma completo está cambiando el panorama con respecto a la interpretación de datos, que a su vez requiere de habilidades de asesoramiento genético en la interfaz del paciente. El otro acontecimiento que puede de alguna manera tener un impacto en el futuro la práctica el consejo genético es el surgimiento de la prueba directa al consumidor, mediante el cual los individuos eligen a pagar por una serie de pruebas genéticas sin la participación de la genética profesionales. Esto puede llegar a ser un componente importante de la 'medicina personalizada', lo que dará lugar a nuevos estudios de medidas de resultado y la satisfacción del paciente.

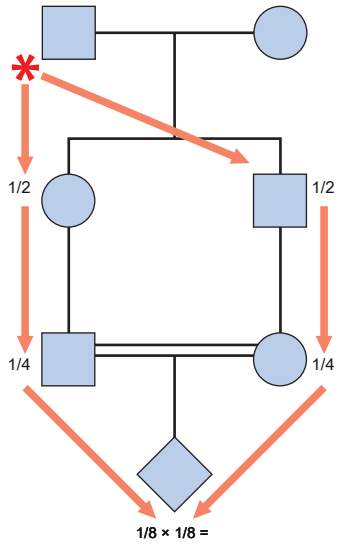


FIGURA 21.3 **Probabilidad de que el primer hijo de primos hermanos será** homocigotos para el alelo deletéreo (*) llevado por el bisabuelo común. Un riesgo similar de 1 en 64 se aplicará a las alelo deletéreo que pertenecen a la bisabuela común, dando un riesgo total de 1 en 32.

Problemas especiales en asesoramiento genético

Hay una serie de cuestiones especiales que pueden surgir en el asesoramiento genético.

Consanguinidad

Una relación consanguínea es uno entre los parientes de sangre que tienen al menos un ancestro común no más lejos que un gran-bisabuelo. matrimonios **consanguíneos se ha generalizado en muchas partes del mundo (** Tabla 21.2 **). En** las poblaciones árabes, el tipo más común de matrimonios consanguíneos se produce entre primos hermanos que son los hijos de dos hermanos, mientras que en el subcontinente indio matrimonios tío-sobrina son la forma más comúnmente encontrado de la relación consanguínea. Aunque no existe en estas comunidades un cierto reconocimiento de los posibles efectos genéticos desventajosas de consanguinidad, también hay una firme opinión de que estos son en gran medida compensados por las ventajas sociales tales como un mayor apoyo a la familia y la estabilidad matrimonial.

Muchos estudios han demostrado que entre los descendientes de los matrimonios consanguíneos, hay una mayor incidencia de ambas malformaciones congénitas y otras condiciones que se presentarán más adelante, como la pérdida de audición y retraso mental. Para la descendencia de primos hermanos, la incidencia de malformaciones congénitas se aumenta a casi el doble de la observada en la descendencia de padres no relacionados, atribuido principalmente a la homocigosidad para los trastornos autosómicos recesivos.

Tabla 21.2 La incidencia mundial de matrimonios consanguíneos

País	Incidencia (%)
Kuwait	54
Arabia Saudita	54
Jordán	50
Pakistán	40-50
India	5-60
Siria	33
Egipto	28
Líbano	25
Argelia	23
Japón	2-4
Francia, Reino Unido, EE.UU.	2

Datos adaptados de varias fuentes, incluyendo Jaber L, Halpern GJ, Shohat M 1998 El impacto de consanguinidad en todo el mundo. Commun Genet 1: 12-17.

Sobre la base de los estudios de los niños nacidos de padres consanguíneos, se ha estimado que el ser humano promedio no lleva ningún gen de la enfermedad más de un autosómica recesiva perjudiciales. La mayoría de los futuros padres consanguíneos se ocupan principalmente el riesgo de que van a tener un hijo con discapacidad, y afortunadamente los riesgos generales son por lo general relativamente pequeña. Cuando la estimación de un riesgo de una relación consanguínea particular, se asume generalmente que cada antepasado común lleva una mutación recesiva perjudicial. Por lo tanto, para los primeros primos, la probabilidad de que su primer hijo será homocigótica para el gen deletéreo de su **abuelo común será de 1 en 64 (** Figura 21.3 **). Del mismo modo, el riesgo de que este** niño será homocigótica para el gen recesivo de la abuela común también será 1 en 64. Esto da una probabilidad total de que el niño será homocigotos para uno de genes deletéreos de los abuelos de 1 en 32. Este riesgo debería ser agregado al riesgo de la población general de 1 en 40 de que cualquier bebé tendrá una anomalía congénita **mayor (** pag. 215 **), Para dar un riesgo global de aproximadamente 1 en 20 de que un** niño nacido de padres primos hermanos tendrá un problema médico significativo. Los riesgos derivados de la consanguinidad de los parientes más lejanos son mucho más bajos, aunque en la consanguinidad también hay un ligero aumento del riesgo de que un niño tiene un trastorno poligénico. En la práctica, este riesgo es generalmente muy pequeñas. Por el contrario, un cercano antecedente familiar de un trastorno autosómico recesivo puede transmitir un riesgo relativamente alto que una pareja consanguínea tendrá un hijo afectado. Por ejemplo, si el hermano de una persona con un trastorno autosómico recesivo se casa con un primo hermano, el riesgo de que se **verá afectada su primer hijo es igual a 1 en 24 (** pag. 97 **).**

Tabla 21.3 Relación genética entre parientes y riesgo de anomalías en su descendencia

Relación genética	Proporción de genes compartidos	Riesgo de anomalías en la descendencia (%)
Primer grado Padre-hijo entre hermano y hermana	1/2	50
Segundo grado El tío-sobrina de la tía-sobrino primos hermanos dobles	1/4	5-10
Tercer grado primos hermanos	1/8	3-5

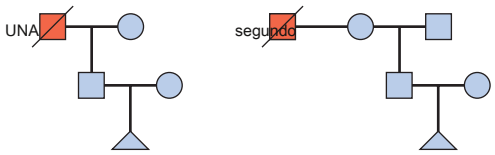


FIGURA 21.4 No paternidad identificado en (**UNA)** a través del análisis de haplotipos (no mostrado) para proporcionar una pareja con una prueba genética 'exclusión' para la enfermedad de Huntington, de la que murió el padre del hombre. Las relaciones son, de hecho, como se muestra en (**SEGUNDO).** Las pruebas prenatales, por tanto, no se ha indicado pero era necesario para explicar la razón de la pareja, que presenta un desafío significativo asesoramiento.

Incesto

Las relaciones incestuosas son aquellos que se producen entre los familiares de primer grado, en otras palabras, el hermano-hermana o padre-hijo (Tabla 21.3). El matrimonio entre parientes de primer grado está prohibido, tanto por razones religiosas y por la legislación, en casi todas las culturas. Las relaciones incestuosas se asocian con un riesgo muy alto de anormalidad en la descendencia, con menos de la mitad de los hijos de esas uniones son completamente sanos (Tabla 21.4).

Trastornos genéticos y la adopción

El tema de la adopción puede surgir de varias situaciones relacionadas con la genética. En primer lugar, los padres con alto riesgo de tener un hijo con una anomalía grave a veces expresan interés en adoptar en lugar de correr el riesgo de tener un bebé afectado. En términos genéticos, esta es una opción perfectamente razonable, aunque en la práctica el número de parejas que desean adoptar por lo general supera con creces el número de bebés y niños disponibles para la adopción.

En segundo lugar, se pide a los genetistas cada vez más para evaluar a los niños que están disponibles para la colocación, y estos son con frecuencia los niños cuyos padres tienen un historial de problemas de aprendizaje y / o la exposición prenatal a las drogas recreativas y el alcohol. En algunos casos, los niños son los hijos de una unión incestuosa, o si hay un historial familiar de un trastorno hereditario. Esto puede plantear el dilema ético difícil de las pruebas de predicción en la infancia para las condiciones de aparición tardía (pag. 326), Aunque la mayoría cree que la adopción no es una razón para hacer excepciones a las convenciones normales.

La preocupación por el posible mal uso de las pruebas genéticas en los recién nacidos y los niños pequeños que están en adopción impulsó la Sociedad Americana de Genética Humana y el Colegio Americano de Genética Médica de emitir recomendaciones conjuntas. Estos se basan en el mejor interés del niño y se pueden resumir en las pruebas genéticas, que soporta solamente cuando se haría ser apropiada para cualquier niño de esa edad, para los trastornos que se manifiestan durante la infancia, y para los cuales las medidas de prevención o detección es apropiado en la infancia. La declaración conjunta no admite la prueba para los trastornos intratables de aparición en el adulto o para detectar la predisposición a "rasgos físicos, mentales o de comportamiento dentro del rango normal.

Tabla 21.4 Frecuencia de los tres tipos principales de anormalidad en los niños de Relaciones incestuosas

Anormalidad	Frecuencia (%)
Discapacidad intelectual	
Grave	25
Templado	35
trastorno autosómico recesivo	10-15
Malformación congénita	10

No paternidad

Hasta la década de 1980 los estudios de grupos sanguíneos son el pilar de tratar de impugnar la paternidad pero la identidad del padre no se pudo probar con certeza. Si un niño poseía un grupo sanguíneo no está presente en la madre o el padre putativo, a continuación, la paternidad puede ser excluido con seguridad. Del mismo modo, si un niño carecía de un marcador que el padre putativo habría tenido que transmitir a todos sus hijos, entonces la paternidad podría ser excluido,

por ejemplo, un padre putativo con grupo sanguíneo AB no podía tener un niño con grupo sanguíneo O.

Esto ahora ha sido sustituida por la huella de ADN, primero concebido y desarrollado por Alec Jeffreys en la década de 1980, y se basa en secuencias de repetición muy variables (o polimórficas) de repeticiones en tándem de número variable de ADN, en particular las repeticiones cortas en tándem. De hecho, la determinación de paternidad en los casos judiciales rara vez implica genetistas clínicos o consejeros genéticos. Sin embargo, situaciones muy difíciles pueden surgir cuando las pruebas genéticas de rutina, utilizando principalmente los marcadores polimórficos y los patrones de haplotipos, descubre inesperadamente no paternidad. Cuando esto no tiene consecuencias médicas asesores genéticos por lo general no divulgarán los resultados completos como el impacto en las relaciones familiares pueden ser devastadores. Sin embargo, tomar, por ejemplo una pareja que solicite la enfermedad de Huntington (EH) la prueba de exclusión para un embarazo (Figura 21.4). El hombre cree que está en riesgo de desarrollar 50% HD debido a su difunto padre se vio afectada (Figura 21.4 *UNA*), y que no quiere someterse a las pruebas de predicción para sí mismo. la prueba de exclusión utiliza marcadores polimórficos para establecer un patrón haplotipo, a fin de excluir si el embarazo está en riesgo 50% de haber heredado HD. El análisis muestra que el hombre no fue engendrado por el individuo fallecido con HD (Figura 21.4 *segundo*), y por tanto es muy poco probable que estar en riesgo de sí mismo HD. En este caso, los resultados deben darse a conocer con sensibilidad debido a las pruebas prenatales ya no está indicado, y esto requiere enfoques muy cuidadoso con buenas habilidades de orientación.

OTRAS LECTURAS

SAG / ACMG: Norma, 2000. Las pruebas genéticas en adopción. A.m. J. Hum. Gineta. 66, 761-767.

Las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana de Genética Humana y el Colegio Americano de Genética Médica en las pruebas genéticas en los niños pequeños que están siendo colocado en adopción.

Clarke, A. (ed.), 1994. El asesoramiento genético. La práctica y los principios. Routledge, Londres.

Un texto de varios autores reflexivo y provocador que se ocupa de temas difíciles, como las pruebas de predicción, detección, diagnóstico prenatal y la confidencialidad.

Clarke, A., Parsons, E., Williams, A., 1996. Resultados y proceso en el asesoramiento genético. Clin. Gineta. 50, 462-469.

Una revisión crítica de los estudios anteriores de los resultados del asesoramiento genético.

Trastes, PG, Niermeijer, MF, 1990. planeación en la reproducción después del asesoramiento genético: una perspectiva desde la última década. Clin. Gineta. 38, 295-306.

Una revisión de los estudios realizados entre 1980 y 1989 para determinar qué factores son los más importantes para influir en las decisiones reproductivas.

Harper, PS, el asesoramiento genético 1998. Práctica, quinta ed. ButterworthHeinemann, Oxford.

Una guía práctica de gran utilidad para todos los aspectos de asesoramiento genético.

Jaber, L., Halpern, GJ, Shohat, M., 1998. El impacto de consanguinidad en todo el mundo. Genet comunidad. 1, 12-17.

Una revisión de la incidencia y las consecuencias de la consanguinidad en diversas partes del mundo.

Jeffreys, AJ, Brookfield, JFY, Semeonoff, R., 1985. La identificación positiva de un caso de prueba de inmigración usando huellas digitales de ADN humano. Nature 317, 818-819.

Una demostración inteligente del valor de la huella genética en el análisis de las supuestas relaciones familiares.

Turnpenny, P., 2014. crianza de un niño con, o en riesgo de, trastornos genéticos. Las agencias británicas de adopción y acogimiento, Londres.

Un texto básico dirigido a un público laico, especialmente aquellos involucrados con, o afectados por la adopción.

ELEMENTOS

1 El asesoramiento genético puede ser definido como una comunicación proceso que se ocupa del riesgo de desarrollar o transmitir una enfermedad genética.

2 Los pasos más importantes en el consejo genético son la establecimiento de un diagnóstico, la estimación de un riesgo de recurrencia, la comunicación de la información pertinente, y la prestación de apoyo adecuado.

3 La teoría de asesoramiento pertinente es centrada en la persona, no directiva, y no crítico. El objetivo del asesoramiento genético es proporcionar información precisa que permite a los aconsejados para tomar sus propias decisiones con pleno conocimiento.

4 El matrimonio entre parientes consanguíneos transmite un mayor riesgo para un trastorno autosómico recesivo en la descendencia. La probabilidad de que primos hermanos tendrán un niño con una condición autosómica recesiva es de aproximadamente 3%, aunque este riesgo puede ser mayor si hay una historia familiar de un trastorno genético específico.

5 Algunas situaciones plantean asesoramiento genético muy significativo desafíos, particularmente si la información es divulgaciones complejos e inesperados son necesarias, por ejemplo, en casos de no paternidad descubiertos a través del análisis genético de rutina. Otras situaciones que exigen asesoría especializada incluyen la comunicación entre culturas, el estrés emocional severo en la familia, y cuando se enfrentan a la presión para llevar a cabo pruebas de predicción de forma inapropiada.

C apítulo 2 2

Problemas éticos y legales en medicina Genética

La mera existencia del mapa de referencia y la secuencia de ADN completa hasta el último nucleótido puede llevar al absurdo de reduccionismo la idea errónea de que sabemos todo lo que significa ser humano; o al absurdo de determinismo que lo que somos es una consecuencia directa e inevitable de lo que es nuestro genoma.

VICTOR McKusick (1991)

La ética es la rama del conocimiento que se ocupa de los principios morales, que a su vez se relacionan con los principios de la derecha, mal, la justicia y las normas de comportamiento. Tradicionalmente, los puntos de referencia se basan en una síntesis de las opiniones filosóficas y religiosas de bien informados, respetados, pensando miembros de la sociedad. De esta manera, un código de prácticas se desarrolla lo que se ve como razonable y aceptable por la mayoría, que a menudo es la base de directrices o normas profesionales. Se podría argumentar que no hay absolutos " en los debates éticos y morales. En escenarios complejos, en los que puede haber competencia y demandas conflictivas a un principio ético, decisiones y acciones prácticas a menudo tienen que basarse en un equilibrio de obligaciones, responsabilidades y derechos. La ética, como ciencia, no es estático sino que se mueve,

surgen problemas éticos en todas las ramas de la medicina, la genética humana, pero plantea retos particulares porque la identidad genética afecta no sólo a nivel individual, sino también en los parientes cercanos y la familia extensa, y más allá de los linajes a la sociedad en general. En la mente del público en general, la genética clínica y asesoramiento genético fácilmente pueden confundirse con la eugenesia-que puede ser definida como la ciencia de la 'mejora' una especie a través de la cría, o 'mejora de la reserva genética'. Fundamentalmente, la genética clínica moderna no guarda relación con las pésimas filosofías eugenésicas practicados en la Alemania nazi y, en mucha menor medida, en otras partes de Europa y los Estados Unidos entre las dos guerras mundiales. La eugenesia fue muy de moda por un período. El término fue acuñado por Francis Galton en 1883, un año después de la muerte de Charles Darwin, Galton a quien se relaciona como un medio-primo. Tres Congresos Internacionales de Eugenesia tuvo lugar entre 1912 y 1932, la primera en Londres, y la gran y buena parte del día en la ciencia, la política y la planificación social asistieron. En los EE.UU. una Oficina de Registros Eugenesia fue establecida en 1910 con fondos de la Institución Carnegie, y llevó a cabo la investigación hasta desacreditada a mediados de la década de 1930. El sitio de tiempo se convirtió en el Laboratorio Cold Spring Harbor

1962.

El énfasis ya se ha colocado en el principio fundamental de que el consejo **genético es una *no directivo* y *sin juzgar* proceso de comunicación mediante el cual el conocimiento de hechos se imparte a facilitar la elección personal informado** (ver capítulo 21). **De hecho, los genetistas clínicos han sido pioneros en la práctica y la promoción** de la no-paternalismo en la medicina, y el 5% del presupuesto original para el Proyecto Genoma Humano se reservó para financiar estudios sobre las implicaciones éticas, legales y sociales de los conocimientos obtenidos de la proyecto. Esto fue en el reconocimiento de los retos generados por los descubrimientos y nuevas tecnologías en genética molecular. aguda conciencia y el debate continúa, como se refleja en la controversia en torno a las políticas y la práctica en la divulgación de los hallazgos incidentales " de exoma total o secuenciación del genoma completo. A medida que estas tecnologías entran en la corriente principal de la medicina hay una necesidad de directrices y

algunas protecciones consagradas en la legislación, y los genetistas clínicos a menudo estarán en condiciones de ofrecer asesoramiento. Aquí exploramos algunas de las áreas controversiales y difíciles, aunque a menudo no existe un derecho claro o un enfoque equivocado, y puntos de vista individuales varían ampliamente. A veces, en un marco clínico, lo mejor que se puede esperar es llegar a un compromiso aceptable para ambas partes, con un acuerdo explícito de que se respeten los puntos de vista opuestos y, conciencia personal lo permite, se cumplen las necesidades del paciente, o al menos tengan plenamente en cuenta.

Principios generales

Los consagrados cuatro principios de la ética médica que comandan amplio **consenso se enumeran en** cuadro 22.1 **. Desarrollado y defendido por la American** especialistas en ética Tom Beauchamp y James Childress, estos principios proporcionan un marco aceptable, aunque un análisis exhaustivo de los muchos dilemas difíciles pone de relieve las limitaciones de estos principios y los conflictos aparentes entre ellos. Todos los involucrados en la genética clínica, tarde o temprano se enfrenta a situaciones éticas complejas y desafiantes, algunas de las cuales plantean problemas particularmente difíciles con ninguna solución obvia, y ciertamente nadie perfecto. Del mismo modo que los pacientes necesitan equilibrar los riesgos al tomar una decisión acerca de una opción de tratamiento, por lo que el clínico / consejero puede necesitar sopesar estos principios uno contra el otro. Una dificultad particular en genética médica puede ser el principio de

cuadro 22.1 Principios éticos fundamentales

- **Autonomía** -incorporating respeto por el individuo, la privacidad, la importancia del consentimiento informado y confidencialidad
- **Beneficencia** -el principio de tratar de hacer el bien y, por tanto, actuar en el mejor interés del paciente
- **No maleficencia** -el principio de la búsqueda, en general, para no perjudicar (es decir, no dejar al paciente en un estado peor que antes del tratamiento)
- **Justicia** -incorporating equidad para el paciente en el contexto de los recursos disponibles, la igualdad de acceso y oportunidades

cuadro 22.2 El Marco Jonsen: A Practical Enfoque de la ética clínica

Las indicaciones para la intervención médica a establecer un diagnóstico. Determinar las opciones para el tratamiento y el pronóstico para cada una de las opciones.

- Preferencias del paciente es competente el paciente? Si es así, ¿qué hace él o ella quiere? Si no es competente, lo que es en el mejor interés del paciente?
- Calidad de vida ¿El tratamiento propuesto mejorar la calidad de vida del paciente?

Características-do contextuales factores religiosos, culturales o legales tienen un impacto en la decisión?

autonomía, dado que los genes son compartidos con los parientes biológicos. La autonomía individual necesita a veces para ser sopesado con el principio de hacer el bien y no hacer daño, para cerrar los miembros de la familia.

los **marco de Beauchamp y Childress** de los principios éticos es, como era de esperar, no es el único en uso y otros se han convertido en los enfoques prácticos. Estos incluyen el marco Jonsen (cuadro 22.2) Y el esquema más detallado desarrollado por Mike Parker de Ethox Centro de Oxford (Caja 22.3), Que se basa en las propuestas anteriores. Tomados en conjunto, estos proporcionan un enfoque práctico de la ética clínica, que es una disciplina en expansión en el cuidado de la salud.

En la práctica, los problemas que surgen con frecuencia en la clínica de la genética durante cualquier contacto con el paciente se describen a continuación.

Autonomía

Es el paciente que debe ser autorizado y responsable cuando se trata de decisiones que tienen que hacerse. El grado en que esto es posible es una función de la calidad de la información dada. A veces los pacientes siguen tratando de obtener algún tipo de orientación para darles confianza en la decisión de que lleguen, y se requerirá el criterio del médico / consejero en cuanto a la cantidad de orientación que es apropiado en una situación dada. El paciente debe sentirse cómodo no avanzar, y optar libremente en cualquier etapa del proceso; esto se aplica particularmente en el contexto de las pruebas genéticas predictivas y las decisiones reproductivas.

Elección informada

El paciente tiene derecho a la información completa sobre todas las opciones disponibles en una situación dada, incluyendo la opción de no participar. Posibles consecuencias de cada opción de decisión deben ser discutidos. Ninguna presión debe ser aplicada y el clínico / consejero no debe tener un interés personal en el paciente seguir cualquier curso de acción en particular.

Consentimiento informado

Un paciente tiene derecho a una explicación honesta y completa antes de emprender cualquier procedimiento o de prueba. La información debe incluir detalles de los riesgos, limitaciones, implicaciones y posibles resultados de cada intervención. En el contexto actual, con respecto a la información completa y el contrato médico-paciente, alguna forma de *firmado* Cada vez se obtuvo el consentimiento para cada acción que expone al paciente el acceso a los registros médicos, fotografía clínica, las pruebas genéticas y almacenamiento de ADN. De hecho, no hay ningún requisito legal para obtener el consentimiento firmado para la toma de una prueba de sangre de la que se extrae y almacena el ADN. El tema fue abordado por el tejido humano Reino Unido Ley de 2004. De acuerdo con la Ley, el ADN no constituye 'tejido humano' en la misma forma que las muestras de biopsia o material celular, para lo cual consentimiento formal *es* se requiere, si el tejido es de los vivos o los muertos. El acto requiere que el consentimiento se obtiene formalmente donde se utiliza material celular para obtener información genética *para otra persona.* En un entorno clínico, esto debe ser claramente discutido y documentado.

En la genética clínica, muchos pacientes que son candidatos para la exploración clínica y las pruebas genéticas son niños o adultos con dificultades de aprendizaje que pueden carecer de la capacidad de otorgar el consentimiento informado. Por otra parte, el resultado de cualquier examen o prueba puede tener sólo una pequeña posibilidad de beneficiar directamente al paciente, pero es potencialmente muy importante para los miembros de la familia. Aquí la ley es importante. En Inglaterra y Gales, la Ley de Capacidad Mental de 2005 entró en vigor en 2007 y se aplica a los adultos de 16 años o más. Se reemplazó la jurisprudencia para el cuidado de la salud (y social) y hay una obligación legal de utilizar la legislación y aplicar la 'Prueba de Capacidad' (cuadro 22.4) Para cualquier decisión relevante para las personas que carecen de la capacidad. Las decisiones deben tener en cuenta las 'interés superior' del paciente, sino que también pueden adoptar los intereses más amplios que se relacionan con la familia. En Inglaterra y Gales, la ley permite que una persona apropiada designada por el Tribunal de Protección para actuar en su nombre, mientras que en

cuadro 22.3 Los Ética Clínica Centro Ethox Marco (Mike Parker)

1. ¿Cuáles son los hechos clínicos y de otra índole (por ejemplo, dinámica familiar, apoyo médico general)?
2. ¿Qué constituiría un proceso de toma de decisiones adecuado?
 - ¿Quién ha de ser responsable?
 - ¿Cuándo la decisión tiene que ser hecho?
 - ¿Quién debe participar?
 - ¿Cuáles son las normas de procedimiento (por ejemplo, confidencialidad)?
3. Enumerar las opciones disponibles.
4. ¿Cuáles son las características morales significativos de cada opción; por ejemplo:
 - ¿Qué hace que el paciente quiere que suceda?
 - Es competente el paciente?
 - Si el paciente no es competente, lo que está en sus mejores intereses "?
 - ¿Cuáles son las consecuencias previsibles de cada opción?
5. ¿Qué dice la ley / orientación sobre cada una de estas opciones?
6. Para cada opción realista, se identifican los argumentos morales a favor y en contra.
7. Elija una opción basada en el criterio de los méritos relativos de estos argumentos:
 - ¿Cómo este caso comparar con otros?
 - ¿Hay términos clave para el cual necesita ser acordado (por ejemplo, 'mejor interés', 'persona') el significado?
 - Son los argumentos válidos "?
 - Tenga en cuenta las consecuencias previsibles (local y más amplia).
 - Hacer respetar 'personas' las opciones?
 - ¿Cuáles serían las implicaciones de esta decisión se aplica como regla general?
8. Identificar el contra-argumento más fuerte a la opción que ha elegido.
9. ¿Puede refutar este argumento? ¿Cuáles son sus razones?
10. Tomar una decisión.
11. Revisión esta decisión a la luz de lo que realmente sucede, y aprender de ella.

cuadro 22.4 Ley de Capacidad Mental, 2005, Inglaterra y Gales (Esquema) -Principios, Definición, y prueba de capacidad

principios:

- Una persona debe ser supone que tienen la capacidad a menos que se demuestre lo contrario
- Una decisión tomada por alguien que carece de la capacidad debe estar en el mejor interés de la persona
- medidas prácticas deben tomar medidas para ayudar a alguien a tomar una decisión
- Si no se pasa la prueba de la capacidad de la decisión tomada debe ser respetada

Definición de Capacidad:

'... una persona carece de capacidad en relación con una cuestión si en el momento de los hechos no es capaz de tomar una decisión por sí mismo en relación con el asunto debido a una deficiencia, o una perturbación en el funcionamiento de la mente o el cerebro.'

- En relación con cualquier decisión, es por lo tanto:
 - Tiempo específico (capacidad de una persona puede cambiar)
 - Decisión específica (capacidad varía, dependiendo de la decisión)

Prueba de Capacidad:

En un momento determinado y para una decisión específica, la persona debe:

- Comprender la información relevante para la decisión
- Retener la información
- Pesar la información como parte de la toma de decisiones
- Comunicar la decisión

Escocia ello resulte legalmente permitido para ciertos adultos designados, así como miembros de la familia, para dar su consentimiento (o rechazar) en nombre de una persona que carece de capacidad.

confidencialidad

El paciente tiene derecho a completar la confidencialidad, y está claro que hay muchas cuestiones relacionadas con la enfermedad genética que un paciente, o una pareja, se desea mantener totalmente privado. La estigmatización y la culpa aún pueden acompañar al concepto de enfermedad hereditaria. Tradicionalmente, la confidencialidad debe ser violada sólo en circunstancias extremas; por ejemplo, cuando se considere que el comportamiento de un individuo podría transmitir un alto riesgo de daño a sí mismo oa otros. Al tratar de ayudar a algunos pacientes en la clínica genética, sin embargo, puede ser deseable tener una muestra de ADN de un miembro clave de la familia, que requiere al menos algo de la divulgación de detalle. También está el área difícil de compartir información y resultados entre los diferentes servicios regionales genéticos.

universalidad

Gran parte del pensamiento ético médico tradicional ha defendido la autonomía de la *individual* como lo más importante. Creciente apreciación de los desafíos éticos que plantea la genética ha dado lugar a las llamadas para un nuevo pragmatismo en bioética, basada en el concepto de que el genoma humano es fundamentalmente comunes a toda la humanidad, y puede -y de hecho debe-ser considerado como un recurso compartido porque tenemos una identidad compartida en este nivel. Lo que aprendemos de genoma de un individuo, desde el genoma de una familia, o el genoma de una población, conlleva beneficios potenciales mucho más allá de la relevancia inmediata e impacto para ese individuo o una familia.

De esto se trata de un paso directo y natural para estudiar la mejor manera se intercambia la información genética, los beneficios médicos que pueden ser de largo alcance. esta ética *actitud* por lo tanto, conduce a una realización de respeto mutuo, la reciprocidad y la ciudadanía mundial en el contexto de la genética humana. Se le pide al individuo a considerar su responsabilidad hacia los demás, así como a la sociedad, tanto en el presente y en el futuro.

Mientras tanto, sin embargo, los problemas éticos muy reales tienen que ser enfrentado y tratado de alguna manera, y es que algunos de éstos que nos volvemos ahora.

Dilemas éticos en la Clínica de Genética

Diagnóstico prenatal

Muchos métodos son ahora ampliamente disponibles para el diagnóstico de anormalidades estructurales y trastornos genéticos durante el primer y segundo trimestres (ver capítulo 20). Los últimos 40 años más o menos han visto la primera disponibilidad real de *elección* en el contexto del embarazo en la historia humana. Como era de esperar, el tema del diagnóstico prenatal y posterior oferta de interrupción del embarazo plantea muchas cuestiones difíciles para los directamente involucrados, y plantea serias dudas sobre la forma en que la sociedad ve y se preocupa por los niños y adultos con discapacidad. En el Reino Unido, la interrupción del embarazo está permitida hasta y más allá de 24 semanas de gestación si el feto tiene una condición letal como la anencefalia, o si existe un riesgo grave de gran discapacidad física o mental. Por una buena razón, términos tales como 'grave' no están definidos en la legislación pertinente, pero, inevitablemente, puede dar lugar a la controversia sobre la interpretación.

Las dificultades que rodean el diagnóstico prenatal se pueden ilustrarse considerando algunos de los principios generales que ya se han discutido. En la parte superior de la lista viene consentimiento informado. En el Reino Unido, todas las mujeres embarazadas se les ofrece detección del suero materno de síndrome de Down en el primer trimestre, en combinación con la estimación de la translucencia nucal por ultrasonido a 12 semanas de gestación (p. 303). Además, un 20-semanas de exploración anomalía fetal es rutinaria y ha reemplazado el ensayo de 16 semanas de suero materno α- fetoproteína para buscar defectos del tubo neural. Para que el consentimiento plenamente informado que se obtiene en estas situaciones, es esencial que las mujeres embarazadas tengan acceso a asesoramiento detallado por profesionales que conocen sin prisas, con experiencia y simpática. En la práctica esto no siempre puede ser así y la calidad de la información puede variar ampliamente.

Los problemas más difíciles en el diagnóstico prenatal son los relacionados con la autonomía y la elección individual en relación con gravedad de la enfermedad y la decisión de que la terminación está justificada. Considera lo siguiente. En primer lugar, los padres cuyo primer hijo, un niño, tiene autismo, están esperando otro bebé. Han leído que el autismo es más común en niños que en niñas, por lo que solicitan la determinación del sexo del feto, con miras a la terminación de un macho, pero continua si es mujer. Sin embargo, el riesgo de tener otro hijo con autismo es más o menos 5%. Dicha solicitud se presenta al clínico y al consejero con un desafío. La selección de sexo por razones puramente sociales es ilegal en el Reino Unido como motivo para la terminación del embarazo, así como la selección de embriones por el diagnóstico genético preimplantacional (apoyado mayoritariamente por una consulta pública) -Los niños deben ser considerados como regalos, no productos de consumo. En los Estados Unidos y en otros lugares, sin embargo, es permisible para llevar a cabo la selección del sexo por el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para 'equilibrio familiar'. Pero cuando el riesgo de tener un segundo hijo autista es baja y no se puede

garantizó que una hija no se vería afectada, los clínicos en general resistir la selección del sexo y terminación. En segundo lugar, considerar la inusual petición de los padres con sordera congénita que indican que desean continuar con un embarazo *solamente* Si las pruebas muestran que su bebé nonato *también se ve afectada*. En caso de que la autonomía y la elección de la pareja, que vive en un mundo no-escuchar, ser respetados? Una vez más, la mayoría de los clínicos rechazar la solicitud, pero el escenario desafía las percepciones y definiciones de lo que significa ser normal. En tercer lugar, cuando se descubre que un feto tiene el labio leporino y el paladar, para el que la corrección quirúrgica por lo general logra un excelente resultado, si uno de los padres mismos tuvieron una infancia infeliz debido a la estigmatización por el mismo problema, es posible que deseen ejercer una elección.

El tema de la interrupción del embarazo con frecuencia genera controversia. Los defensores de la elección argumentan que la interrupción selectiva debería estar disponible, sobre todo si la alternativa implica una vida de dolor y sufrimiento. Sin embargo, las pruebas prenatales a menudo proporcionan tranquilidad y sin la disponibilidad de técnicas de diagnóstico parejas podrían decidir que no traten de tener (más) hijos en absoluto. En el contexto del aborto en general, la terminación por razones de anomalía fetal constituye menos del 2% del total de cerca de 200.000 abortos llevados a cabo cada año en el Reino Unido.

Los que tienen puntos de vista opuestos argumentar por motivos religiosos, morales o éticos que la interrupción selectiva es poco menos que el infanticidio legalizado. La clave del problema ético aquí son opiniones sobre la situación y derechos del embrión y el feto. Para aquellos que creen que el óvulo fertilizado se constituye estatus humano completo, PGD y la investigación con embriones son inaceptables, así como la mayoría de la fertilización in vitro (FIV) tal como se practica en virtud de generar piezas de embriones humanos congelados, la mayoría nunca para ser utilizado. También existe la preocupación de que los programas de cribado de diagnóstico prenatal podría llevar a una devaluación de la 'discapacitados' y 'anormal' en la sociedad (a pesar de que estos términos son difíciles de definir y todos se utilizan muy a menudo peyorativamente), con un posible cambio de los recursos de su cuidado a la financiación de programas destinados a 'procede impedir el nacimiento de ellos. Este debate ético está siendo alimentada de nuevo como la tecnología de microarrays-CGH se mueve en las pruebas prenatales, y en el futuro, posiblemente, total o exoma secuenciación del genoma completo. Es perfectamente concebible que una amplia gama de pruebas será técnicamente posible en el ADN libre-fetal en la circulación materna, sin el riesgo de provocar un aborto involuntario de un procedimiento invasivo. ¿De qué manera estas nuevas tecnologías genéticas afectan el alcance de las pruebas de detección prenatales que pueden ser ofrecidos, y que va a decidir? Y alguien ser tan osado como para ofrecer la selección de características deseables ", por ejemplo, el color del pelo, la habilidad musical, atletismo? Es perfectamente concebible que una amplia gama de pruebas será técnicamente posible en el ADN libre-fetal en la circulación materna, sin el riesgo de provocar un aborto involuntario de un procedimiento invasivo. ¿De qué manera estas nuevas tecnologías genéticas afectan el alcance de las pruebas de detección prenatales que pueden ser ofrecidos, y que va a decidir? Y alguien ser tan osado como para ofrecer la selección de características deseables ", por ejemplo, el color del pelo, la habilidad musical, atletismo? Es perfectamente concebible que una amplia gama de pruebas será técnicamente posible en el ADN libre-fetal en la circulación materna, sin el riesgo de provocar un aborto involuntario de un procedimiento invasivo. ¿De qué manera estas

Los resultados de los ejercicios de consulta pública llevada a cabo por el Comité Consultivo de Pruebas genéticas (subsumidos en la Comisión de Genética Humana-abolida en 2010) y la Ley de Fertilización Humana y Embriología son razonablemente tranquilizador. Las opiniones expresadas soportan las aplicaciones de las tecnologías genéticas en las pruebas prenatales para *grave* trastornos, pero demuestran preocupación por las aplicaciones más amplias. Del mismo modo, la investigación publicada por la encuesta de actitudes sociales británicas sugirió que el público apoya estas actividades en general, pero expresó profundas reservas para la aplicación de las tecnologías de mejora genética. Mejora de los embriones o gametos huelgas en el corazón de lo que significa tener su propia identidad genética a través de leyes del azar. Esta parece ser una poderosa corriente subterránea en la comprensión de lo que somos como individuos y como especie, pero ha sido probado en el área de 'donación mitocondrial' a través de la transferencia nuclear para evitar graves que acorta la vida de la enfermedad mitocondrial. Después de mucho debate parlamentario esto se hizo legal en el Reino Unido en 2015, con los opositores y los medios de comunicación de marca de forma inapropiada el desarrollo 'bebés de tres matrices.

Las pruebas de predicción en la Infancia

Es comprensible que a veces los padres quieren saber si un niño ha heredado el gen de una enfermedad autosómica dominante del adulto que se ejecuta en la familia. Se podría argumentar que este conocimiento les ayudará a guiar a sus hijos hacia el apoyo más adecuado a través de la educación, y que se niegan a su petición es una negación de sus derechos como padres. Del mismo modo, los padres pueden solicitar pruebas para aclarar la situación de los niños sanos jóvenes en riesgo de ser portadores de un trastorno recesivo como la fibrosis quística (a veces esta información se han convertido en disponibles como resultado de las pruebas de diagnóstico prenatal).

El problema con aceptar una solicitud de este tipo es que infringe la autonomía propia del futuro del niño, por lo que la mayoría de los genetistas recomiendan que la prueba se retrasó hasta que el niño alcanza una edad en la que una decisión informada es posible. También hay preocupación por el niño sobre el posible daño psicológico de crecer con cierto conocimiento de desarrollar un trastorno hereditario grave del adulto, o ser portador de un trastorno recesivo, sobre todo si las pruebas han resultado negativas en los hermanos del niño. Sin embargo, aunque no hay consenso entre los genetistas que los niños no deben ser probados para *portador* el estado, la evidencia de que tales pruebas causan daño emocional o psicológico es débil. La situación es por supuesto muy diferente si las pruebas de predicción podría beneficiar directamente al niño mediante la identificación de la necesidad de una intervención médica o quirúrgica *en la niñez.*

Esto se aplica a condiciones tales como la hipercolesterolemia familiar (p. 140) Y algunos de los síndromes familiares de predisposición al cáncer (p. 189). En general, en estas situaciones se recomienda realizar una prueba genética alrededor del momento en que se iniciarían otras pruebas de detección o medidas preventivas.

Uno de los argumentos para no examinar a los niños para los trastornos adultonset es que los padres pueden ver a sus hijos de manera diferente, o incluso perjudicialmente. Este tipo de argumento se ha expresado en relación con los casos de PGD que han seleccionado embriones no sólo por su condición de afecto negativo para la anemia de Fanconi, sino también con el fin de ser un donante de células madre potencial para una afectadas niño-los llamados 'hermanos salvadores ', primer éxito en los EE.UU. en 2000. los oponerse a este uso de la tecnología citan una *utilitario,* o *instrumental,* actitud hacia el niño creado de esta manera. Además, el niño así creada no tiene elección acerca de si para ser un donante compatible de tejido para el hermano enfermo. Será finalmente el niño sentirá 'usado' por los padres y cómo podría él o ella siente si el tratamiento falla y el hermano enfermo muere? En la actualidad estas preguntas son imponderables porque la mayoría de los niños creados para este propósito son todavía jóvenes.

Implicaciones para la familia inmediata (Testing Testing inadvertida o por 'proxy')

Un resultado positivo en un individuo puede tener importantes implicaciones para los familiares cercanos que ellos mismos antecedentes posiblemente no desea ser informado de su estado de salud. Considere la enfermedad de Huntington, por ejemplo. A la edad joven de 20 solicitudes de pruebas de predicción antes de iniciar su familia, sabiendo que su 65 años de edad paterna *abuelo* tiene un diagnóstico confirmado. las pruebas de predicción sería relativamente sencillo si no fuera por el hecho de que su padre, que es obviamente un riesgo antes de 1 en 2, específicamente no desea saber si se va a desarrollar la enfermedad. Por lo tanto, el joven se ha planteado la

difícil cuestión de cómo honrar su solicitud sin inadvertidamente llevar a cabo una prueba de predicción de su padre. Un resultado negativo en el joven deja la situación sin cambios por su padre, pero un resultado positivo podría ser difícil de ocultar a un padre observador. El hijo sabe que su padre va a desarrollar la enfermedad si no lo ha hecho ya.

Mientras que esto puede ser un escenario difícil, directrices elaboradas en 1994 llegó a la conclusión de que 'todos los esfuerzos deben hacerse por los consejeros y las personas implicadas a llegar a una solución satisfactoria'. La mayoría de los genetistas siguen el piloto que, 'si no se puede alcanzar un consenso el derecho del niño a conocer adulto debe tener prioridad sobre el derecho de los padres no saber'.

Implicaciones para la familia extensa

En general se acepta que el diagnóstico de una condición que podría tener implicaciones para otros miembros de la familia debe conducir a la oferta de pruebas para la familia extendida, por ejemplo, translocaciones equilibradas y graves trastornos recesivos ligados al cromosoma X.

El principal problema ético que pueda surgir aquí es uno de confidencialidad. Un portador de una translocación o trastorno recesivo grave ligada al cromosoma X es empujada normalmente para alertar familiares cercanos a la posibilidad de que también podrían ser portadores y por lo tanto en riesgo de tener hijos afectados. Como alternativa, el permiso se puede solicitar a los miembros del equipo de la genética para que estos enfoques. De vez en cuando un paciente, por cualquier razón, se niegan a permitir que esta información se difunda.

Ante esta situación, ¿qué debería hacer el genetista clínico? En la práctica, la mayoría estaría de tratar de convencer a sus pacientes de la importancia de ofrecer información y pruebas a los familiares, proporcionando una explicación de las consecuencias y illfeeling futuro que podría derivarse de un pariente era tener un hijo afectado cuyo nacimiento se podría haber evitado. En la mayoría de casos, el asesoramiento experto y sensible dará lugar a una solución satisfactoria. En última instancia, sin embargo, algunos genetistas clínicos optaría a respetar la confidencialidad de sus pacientes en lugar de romper la confianza que constituye una piedra angular de la tradicional relación médico-paciente. No todos estarían de acuerdo, y por lo tanto algunos médicos buscará activamente una manera sensible a revelar la información médica / genética. Este punto de vista está respaldado por las declaraciones de los grupos de trabajo de autoridad, tales como el Consejo Nuffield sobre Bioética. A veces es posible involucrar el médico general del miembro de la familia en situación de riesgo, que podrían estar en buena posición para abrir el tema.

El consentimiento informado en la investigación genética

Cualquier oferta de las pruebas genéticas debe ir acompañada de una explicación completa y clara de lo que implica la prueba y cómo los resultados podrían tener implicaciones para los miembros individuales y familiares. Esto se aplica igualmente al consentimiento informado cuando se participa en la investigación genética. Muchas personas están perfectamente dispuestos a aguantar el brazo de un análisis de sangre que podría 'ayudar a los demás', sobre todo si tienen experiencia personal de un trastorno grave en su propia familia. Sin embargo, su simple acto de altruismo puede tener consecuencias imprevistas. Por ejemplo, es poco probable que alguna vez se han examinado si la muestra se analizará de forma anónima, que serán informados del resultado, o si otras pruebas se realizarán en el ADN almacenada en el futuro a medida que se desarrollan nuevas técnicas. Las cuestiones enumeradas en el cuadro 22.5 ayudar a hacer hincapié en que todos los aspectos de consentimiento informado deben dirigirse cuando se tomen muestras para la investigación genética. Al igual que el consentimiento firmado para el ensayo y almacenamiento de ADN genética se ha convertido en rutina en la configuración del servicio en el Reino Unido (aunque no es un requisito legal bajo el Humano

cuadro 22.5 Temas de información y consentimiento

Investigación en Genética-La naturaleza del estudio

- ¿Quién está haciendo el estudio y dónde se está llevando a cabo?
- Disponibilidad de los resultados y sus implicaciones para la familia individual y ampliada con respecto a la salud, el empleo, y el seguro
- El anonimato de las pruebas y confidencialidad de los resultados
- El almacenamiento a largo plazo del ADN y su posible uso en otros proyectos de investigación
- aplicaciones comerciales potenciales y los beneficios

Ley de tejido 2004), el rigor similares deben ser atendidas en un contexto de investigación.

Hallazgos secundarios, o en el fondo,

El advenimiento de exoma conjunto y secuenciación del genoma completo en la investigación, y cada vez más en las pruebas de servicio, ha puesto de relieve un debate en cuanto al manejo y la divulgación de los resultados de los llamados 'secundarios', o 'incidentales', es decir, el descubrimiento de patógenos variantes en genes, por ejemplo, para una condición de que el cáncer mendeliana altamente penetrante no tienen nada que ver con la razón principal para la realización de la próxima generación de secuenciación. Esto no debería ser un problema en el que el análisis se limita a genes de interés que son relevantes para el fenotipo, pero pueden ocurrir donde no hay tal restricción, y el problema es de particular preocupación para condiciones en las que una intervención médica o quirúrgica presintomático, o cribado de la modalidad, que normalmente sería ofrecido. El dilema potencial es si o no tales resultados deben ser comunicados a los pacientes que están siendo probado, o únicamente se da a conocer si los hallazgos son interpretables como patógeno. Idealmente, el proceso de consentimiento antes de la prueba debe adaptarse a los deseos del paciente, incluyendo si estas condiciones deben ser incluidos en el análisis. Sin embargo, en qué medida pueden mayoría de la gente comprender las implicaciones para una amplia gama de posibles enfermedades? ¿Cuánto tiempo realista podría haberse dedicado al asesoramiento en este proceso de consentimiento, y haz las complejidades de los problemas médicos y genéticos socavan fundamentalmente el mismo concepto, y por lo tanto la legalidad, de 'consentimiento informado'? A esto se añade la evolución del conocimiento que, inevitablemente, se llevará a cabo en relación con el significado de ciertos hallazgos, así como la gama de condiciones para las cuales una intervención presintomático esté disponible,

El Colegio Americano de Genética y Genómica ha publicado recientemente una política sobre hallazgos secundarios y se instaló en 56 genes que cumplieron los criterios para la divulgación, en caso de prueba. Los puntos clave de la política se resumen en cuadro 22.6 .

Los dilemas éticos y el Interés Público

Los avances en la genética de interés atraen grandes medios de comunicación y esto ha traído el debate ético a un amplio espacio público. Temas tales como seguros, bases de datos científicos y forenses de ADN, las patentes, la terapia génica, cribado de la población, la clonación, la investigación con células madre, e híbridos, son vistos como de gran social, comercial, y la importancia política, y por lo tanto afectan a la práctica clínica y de laboratorio en genética médica.

cuadro 22.6 Puntos clave de la política de la Colegio Americano de Genética y Genómica cuanto a los hallazgos secundarios (en el fondo)

- Cuando se realizó la secuenciación del genoma a gran escala clínica, el consentimiento informado por escrito debe ser obtenido por un profesional de la salud calificado la genética con respecto a todos los aspectos de la naturaleza de la prueba, incluyendo el análisis de rutina de un conjunto de genes que se considere médicamente altamente procesable.
- Los pacientes pueden optar por el análisis de este conjunto de genes, pero deben ser conscientes de las consecuencias potenciales de esta posibilidad.
- La misma política se debe aplicar a los niños como a adultos, con los padres de poder optar por el análisis.
- No es factible para los pacientes que se les ofrece la opción de elegir un subconjunto de genes médicamente viables para el análisis y la decisión con respecto a los análisis de rutina debe aplicarse a todo el conjunto de genes que se considere accionable por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica.

Genética y Seguros

las pruebas genéticas predictivas para los trastornos del inicio del adulto que pueda dar lugar a una mala salud crónica y / o reducción de la esperanza de vida ha llevado a la preocupación acerca de la medida en que los resultados de las pruebas deben ser revelados a organismos externos, especialmente las empresas de seguros que proporcionan cobertura de vida, la salud privada atención y crítica de la enfermedad y de ingresos por incapacidad. Seguros organizado a través de un empleador podría, en teoría, poner en peligro las perspectivas de carrera.

La industria de seguros de vida es competitivo y ganancias impulsada. Los seguros privados se basa en 'reciprocidad', mediante el cual se agrupan los riesgos para las personas en circunstancias similares. Por el contrario, los servicios de salud pública se basan en el principio de 'solidaridad', mediante el cual la provisión de salud para todos es financiado por impuestos generales. Es comprensible que la industria de seguros de vida le preocupa que las personas que reciben un resultado predictivo positivo se llevarán a cabo las políticas de grandes sin revelar su verdadero estado de riesgo. Por otro lado, la comunidad de la genética le preocupa que las personas que dan positivo se convertirán en víctimas de la discriminación, y tal vez no asegurables. Esta preocupación se extiende a aquellos con antecedentes familiares de un trastorno de inicio tardío, que podrían estar seguros se negó a menos que se someten a pruebas de predicción.

La posibilidad de que las pruebas de ADN creará una 'subclase genética' no asegurables llevó a la introducción de la legislación en algunas partes de los Estados Unidos destinadas a limitar el uso de la información genética por las aseguradoras de salud. En 1996 este culminó en el presidente Clinton firma la Ley de Responsabilidad y Portabilidad del Seguro de Salud y, lo que impidió expresamente planes de salud basados en el empleador se niegue la cobertura por motivos genéticos cuando una persona cambia de empleo. En el Reino Unido, toda esta arena fue considerado en 1995 por la Cámara de los Comunes Comité de Ciencia y Tecnología, que recomienda que una Comisión Asesora Genética Humana se establecerá a la evolución visión general de la genética humana.

Afortunadamente, la Asociación de Aseguradoras Británicas ha negociado de manera amigable con los años y la moratoria ha sido renovada varias veces, la última en 2014, y está en su lugar hasta noviembre de 2019. Los aspectos esenciales del acuerdo, en el documento conjunto titulado 'Concordato y Moratoria sobre Genética y Seguros', figuran en la cuadro 22.7 . Estas cuestiones son propensos a ser objeto de examen repetido en el futuro. la secuenciación del genoma clínica es ya una realidad y hay muchas ofertas directas al consumidor a descubrir una de las susceptibilidades genéticas mediante el pago de una cuota y la producción de una muestra de saliva adecuado. En consecuencia, una gran cantidad de datos genoma individual está siendo almacenada en el sector privado impulsado comercialmente. Por ello, la comunidad de la genética médica tiene una función de promoción para asegurar que el genéticamente desfavorecidos, por causas ajenas a su propia, no se enfrentan discriminación cuando buscan atención de salud o seguro de vida a largo plazo, que son poderosos argumentos en favor de los sistemas de salud financiados públicamente.

Ciencia forense y bases de datos de ADN

Temas similares relativos a la intimidad personal se aplican a la existencia de la policía controlada **Base de datos de ADN.** El uso de huellas de ADN en las investigaciones criminales, por una suma de aproximadamente 25.000 casos por año, es ahora tan sofisticado que existe un deseo natural por parte de los agentes de la ley para poder identificar la huella de ADN para cualquier persona

cuadro 22.7 Puntos clave en el 'Concordato y Moratoria sobre Genética y Seguros' negociado entre el Gobierno del Reino Unido y la Asociación de Aseguradoras Británicas (ABI), 2014

- Los solicitantes no deben ser hechas a someterse a pruebas genéticas predictivas.
- para lo cual pueden aplicarse las clases de seguros resultados de las pruebas genéticas:
 1. Las políticas de seguros de vida de hasta 500.000 £
 2. Crítica seguro de enfermedades hasta 300.000 £
 3. Ingresos seguro de protección de hasta £ 30.000 por año
- Este acuerdo se aplica a predictivo prueba genética para condiciones que son:
 1. monogénica
 2. inicio tardío
 3. alta penetrancia
- No hay ningún requisito para un cliente para revelar:
 1. Un resultado de la prueba genética predictiva de una prueba tomada después de que la cobertura del seguro ha comenzado, durante el tiempo que la cubierta que está en vigor
 2. El resultado de la prueba de otra persona, tal como un pariente de sangre
 3. Un resultado de la prueba de predicción o de diagnóstico adquirió como parte de la investigación clínica
- Divulgación del resultado de una prueba genética predictiva sólo es necesario si todos de los siguientes casos:
 1. El cliente está buscando cobertura de seguro por encima de los límites financieros establecidos en la Moratoria
 2. La prueba ha sido evaluado por un panel de expertos y aprobado por el Gobierno; Hasta la fecha, la única prueba de que las personas están obligados a revelar bajo el acuerdo es para la enfermedad de Huntington para el seguro de vida donde la suma asegurada es de más de 500.000 £
 3. El asegurador le pide al cliente que revele la información.
- Un solicitante puede revelar un resultado positivo de una prueba genética predictiva si así lo desean el resultado a considerar en la decisión de suscripción.

en la población general. Actualmente, casi 6 millones de muestras se almacenan, aunque uno de cada siete de ellos se estima que hay duplicados, pero que todavía se está acercando al 10% de la población (incluyendo un estimado de 1 millón sin condena penal), que es la mayor de cualquier país . Para ciertos tipos de delitos, se invita a comunidades enteras que se adelantó para dar una muestra de ADN para que puedan ser eliminados de las investigaciones. En 2009 llegó la policía bajo presión política para el desguace de los perfiles de los inocentes 'después de que el Tribunal Europeo de Derechos Humanos declaró que para sostener los perfiles de inocentes indefinidamente era una violación de la privacidad. Esto condujo a la eliminación de casi 2 millones de perfiles de personas inocentes, entre ellos niños, en 2012- 2013 bajo la protección de las libertades Ley de 2012.

La base de datos de ADN nacional es enorme, pero también lo son las colecciones de grandes estudios de población, tales como el Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos, Reino Unido Biobanco, o proyectos UK10K. Como la investigación, estas muestras han sido rigurosamente consentido, pero es esencial para salvaguardas para estar en su lugar.

Gen de patentes y el Proyecto Genoma Humano

de origen natural secuencias de ADN humano han sido objeto de algunas disputas legales amargas y prolongadas más de las patentes, que encapsula el conflicto entre los objetivos comerciales y el mundo académico altruista. Durante la década de 1990 Myriad Genetics en los EE.UU. trató de imponer su licencia exclusiva para las pruebas **genéticas para *BRCA1* y *BRCA2* (** **pag. 193** **). De hecho, en 2004 la Oficina Europea de Patentes revocó la patente, negando Myriad una tasa de licencia de cada *BRCA* pruebas** realizadas en Europa, y estableciendo así un precedente para otros casos contenciosos. Sin embargo, los derechos a un gen asociado con la obesidad fueron vendidos en 1995 por $ 70 millones, y en 1997 decodificar, la compañía genómica islandeses en el centro de la controversia en relación con el asentimiento nacional, la venta de los derechos potenciales de 12 genes asociados con enfermedades complejas comunes a Hoffman-La Roche por $ 200 millones. Lógicamente, los desarrollos comerciales que utilizan secuencias de ADN humano se basan en 'descubrimiento' en lugar de 'invención', mientras que la ingeniería de un nuevo plataforma de secuenciación caería en la última categoría. Está claro que es aceptable para las empresas de biotecnología que han invertido mucho en investigación molecular para recuperar sus costos y obtener un rendimiento justo, pero nuestro genoma representa 'patrimonio común' de la humanidad y el caso es abrumadoramente convincente de que la información obtenida a través del Genoma Humano y Proyectos Varioma Humanos debe ser de libre acceso para que todos se benefician. Con este fin se ha propuesto recientemente una 'Carta Internacional' para el intercambio de muestras biológicas y datos. Hay ejemplos, sin embargo, de los pacientes y comunidades enteras que han donado sus muestras de sangre para la investigación sin darse cuenta de que su generosidad podría ser explotado con fines de lucro, lo que resulta en algunos casos judiciales de alto nivel, sobre todo en los EE.UU.. Los problemas legales pueden ser complejos, especialmente en un contexto internacional, pero creemos firmemente en la promoción de la equidad de acceso, la transparencia y el rigor científico hacia la meta de la medicina basada en la evidencia disponible para el mayor número posible.

Terapia de genes

La perspectiva de éxito la terapia génica (**p. 204** **) Para tratar la enfermedad genética** es una de las novedades más interesantes de la era moderna. Sin embargo, aparte de un puñado de ejemplos notables el potencial aún no se ha dado cuenta. A medida que el furor por los alimentos modificados genéticamente ha mostrado, el público en general está muy preocupada por la seguridad y posible abuso de terapia de genes. El argumento 'pendiente resbaladiza' es frecuentemente invoca, por lo que para tomar la primera etapa conduce de forma incremental e inevitablemente a la experimentación no controlada. Los defensores más fuertes de nuevos enfoques, como es comprensible, son las familias afectadas por las condiciones extremadamente desagradables, pero su anhelo de soluciones con razón, deben establecerse en un contexto social y los comités asesores y grupos de trabajo especiales se crearon en respuesta. En el Reino Unido se estableció el Comité Consultivo de Terapia Génica (GTAC) en 1993 para revisar todas las propuestas para llevar a cabo la terapia génica en humanos y para supervisar los ensayos en curso, salvaguardando así los derechos y la confidencialidad de los pacientes. Significativamente, el GTAC recomienda estar prohibido que la modificación genética que implica la línea germinal, y se limita a las células somáticas para prevenir la posibilidad de nuevos genes modificados que se transmite a las generaciones futuras. Además, la modificación de células somáticas debe limitarse al tratamiento de enfermedades graves, y no alterar las características humanas, como la inteligencia o capacidad atlética, por ejemplo. En 2011 el trabajo de la GTAC se subsume en la Autoridad de Investigación en Salud.

Recién Nacido y población de cribado

Recién nacido detección de los programas de cribado oferta de trastornos autosómicos **recesivos común han estado disponibles desde hace muchos años (****p. 149** **) Y en algunos** países la gama de enfermedades probado se ha ampliado considerablemente en los últimos años. Estos programas por lo general han sido muy bien recibidas (por ejemplo, la **talasemia y la enfermedad de Tay-Sachs), aunque esto no fue el caso para α cribado** deficiencia 1 antitripsina en Escandinavia, que fue abandonado porque resultó estresante. Del mismo modo, los estudios piloto para diagnosticar la distrofia muscular de Duchenne poco después de nacimiento- esencialmente para informar y prevenir el nacimiento de un segundo hijo afectado antes de un diagnóstico se hace en la primera no han dado lugar a la aplicación generalizada de un programa de cribado de la población.

Como se mencionó anteriormente, el advenimiento de la secuenciación del exoma clínica plantea preocupaciones éticas frescas sobre cómo la tecnología podría ser aplicada. Esto es particularmente cierto en el campo de la genética prenatal y cribado. Análisis de ADN a partir de tejido de vellosidades coriónicas, por ejemplo, en teoría podría ser sometido a secuenciación de exoma todo en conjunción con muestras parentales aparte de una afección para la que el feto está en alto riesgo. Mientras que hay poco interés en esta en la actualidad, y los costos serían prohibitivos para un programa de proyección pública, cuando el precio de la prueba disminuye puede existir una fuerte presión para ofrecer esta opción en alguna forma.

Con respecto a los programas de detección que detectan *portador* el estado de la enfermedad, los problemas son ligeramente diferentes. Los primeros esfuerzos para introducir la detección de portadores de células falciformes en América del Norte no tuvieron éxito debido a la falta de información, la discriminación y la estigmatización. Además, los estudios piloto que evalúan las respuestas a la fibrosis quística (CF) de detección de portador en la población blanca producido resultados **contradictorios (****p. 151** **). Estas experiencias ilustran la importancia del consentimiento** informado y las dificultades de garantizar la autonomía y la elección informada. el cribado neonatal CF en el Reino Unido está dirigido a la identificación de los bebés con FQ, pero la detección detecta un número más o menos igual que simplemente son portadores, que obviamente no han hecho una elección informada. Esto se considera justificable si se comparan con los beneficios del diagnóstico precoz de la FQ En general, sin embargo, los programas de detección de portadores wellintended deben asegurarse de que la participación es totalmente voluntaria con asesoramiento adecuado, y también es esencial para minimizar el riesgo de un otorgamiento de

sentimiento de estigmatización o inferioridad genética. Por otra parte, la confidencialidad es importante. Esto puede ser difícil, sin embargo, para los individuos resultaron ser genéticamente susceptibles a un problema médico de los riesgos ambientales industriales, lo que podría conducir a la discriminación en el empleo. Las protecciones legales deben estar en su lugar para estas personas.

La investigación y la clonación de células madre

La oveja Dolly, nacida en julio de 1996 en Roslin, cerca de Edimburgo, fue el primer mamífero clonado a partir de una célula adulta, y cuando su existencia se anunció unos 6 meses más tarde, el mundo de repente se convirtió en muy interesado en la clonación. Dolly fue 'concebido' mediante la fusión de células de glándula mamaria individuales con huevos no fecundados de los cuales el núcleo había sido eliminado; 277 intentos fracasaron ante un embarazo exitoso se produjo. Se asumió de inmediato que la tecnología, tarde o temprano conducirá a un ser humano clonado, y ha habido algunas afirmaciones falsas sin fundamento a este efecto. Sin embargo, **ha habido un amplio rechazo de cualquier movimiento hacia humana *reproductivo* clonación.** Los experimentos con animales han continuado destacando una tasa de éxito muy pobre, y en algunos animales clonados las características han sugerido posibles defectos de impronta genómica. Dolly murió prematuramente de una enfermedad pulmonar y otros problemas en 2003, pero es notable que sus hermanos idénticos clonados no han corrido la misma suerte.

Sin embargo, las lecciones aprendidas de Dolly cambió el enfoque de *terapéutico* clonación utilizando células madre, y esto ha empezado a producir algunos resultados impresionantes con **respecto al tratamiento de la enfermedad humana (p. 210).**

La principal dificultad ética en este campo se refiere a la fuente de células madre. No hay ninguna dificultad ética seria relacionada con células recogidas de la persona completamente formado, ya sea tomada del cordón umbilical o el adulto maduro vástago. Pero una fuerte escuela de la opinión científica sostiene que no hay sustituto para el **estudio *embrionario* Las células madre (CES) para comprender cómo las células se** diferencian a partir primitiva en tipos más complejos. En 2005, el Parlamento del Reino Unido se movió rápidamente para aprobar una extensión a la investigación sobre embriones humanos tempranos para este propósito. La investigación sobre embriones humanos hasta los 14 días de edad ya estaba permitida por la Ley de Fertilización Humana y Embriología

Por lo tanto, 1990. El Reino Unido se convirtió en uno de los lugares más atractivos para trabajar en la investigación de células madre, ya que, si bien regulado, es legal. la investigación financiada con fondos públicos de este tipo no se le permitió en los EE.UU. hasta que un cambio de dirección en la política
2009. El progreso ha sido muy lento para los que trabajan en este trabajo, y la atención se centró en la creación de animales-humanos ('humano-mezclada') híbridos y quimeras debido a la mala alimentación y la calidad de los ovocitos humanos (generalmente 'sobras' de tratamiento de la infertilidad) para uso en la transferencia de células nuclear. En el Reino Unido, la Universidad de Newcastle se le concedió una licencia para recoger los huevos frescos para la investigación de células madre de donantes de óvulos a cambio de una reducción en el costo del tratamiento de fecundación in vitro, una decisión recibida con alarma en algunos sectores. Este grupo también fue el primero, en 2005, para crear un blastocisto humano después de la transferencia nuclear.

Aquellos que se oponen a la utilización de los CES creen que no sólo está tratando el embrión humano con falta de respeto y la manipulación de la santidad de la vida, pero también podría conducir finalmente a la clonación reproductiva. La Ley de Fertilización Humana y Embriología de 1990 permite la creación de embriones humanos para la investigación, pero muy pocos se han creado. Esta Ley fue revisado y actualizado para dar cabida a los nuevos desarrollos, y entró en vigor en

2009. Las principales disposiciones se enumeran en cuadro 22.8 y el debate ético continúa.

cuadro 22.8 Las principales modificaciones de 2008 a la Ley de Fertilización Humana y Embriología (HFEA) 1990

- Asegúrese de que todos los embriones humanos fuera del cuerpo, cualquiera que sea el proceso utilizado en su creación, están sujetas a regulación.
- Asegúrese de regulación de embriones humano-mezclados 'creados a partir de una combinación de material genético humano y animal para la investigación.
- Prohibir la selección del sexo de la descendencia por razones no médicas. Esto pone en los estatutos la prohibición de la selección del sexo no médicos actualmente en su lugar como un asunto de política HFEA. Se permite la selección de sexo por razones médicas -por ejemplo, para evitar una enfermedad grave que afecta sólo a los varones.
- Reconocer a las parejas del mismo sexo como padres legales de los niños concebidos mediante el uso de esperma, óvulos o embriones donados. Estas disposiciones permiten, por ejemplo, la pareja de hecho de una mujer que lleva un niño a través de FIV para ser reconocido como el padre legal del niño.
- Retener el deber de tener en cuenta el bienestar del niño en la prestación de un tratamiento de fertilidad, pero sustituir la referencia a 'la necesidad de un padre' con 'la necesidad de apoyo parenting' de ahí valorar el papel de los padres.
- Alterar las restricciones en el uso de los datos recogidos HFEA-para ayudar a permitir la investigación de seguimiento del tratamiento de la infertilidad.

Conclusión

Cada nuevo descubrimiento en genética molecular humana y biología celular trae nuevos retos y plantea nuevos dilemas para los que a menudo no hay respuestas fáciles. A escala mundial, es esencial que las garantías están en su lugar para asegurar que los principios fundamentales tales como la privacidad, la confidencialidad y el respeto de la vida humana en todas las etapas y edades se cumplan. La comunidad médica genética puede, y debe, seguir desempeñando un papel fundamental en el intento de equilibrar las necesidades de sus pacientes y sus familias con los problemas éticos y tensiones descritas aquí. Esta es una función importante de promoción, y con este fin se espera que este capítulo, y de hecho el resto de este libro, pueden hacer una contribución positiva.

OTRAS LECTURAS

Consejo de Administración ACMG, 2015. declaración de política ACMG: Actualizado recomendaciones relativas al análisis y reporte de hallazgos secundarios en la secuenciación del genoma a gran escala clínica. Gineta. Medicina. 17, 68-69.
< https://www.acmg.net/docs/gim2014151a.pdf >. Sociedad Americana de Genética Humana Informe de 1996. Declaración sobre el consentimiento informado para la investigación genética. A.m. J. Hum. Gineta. 59, 471-474.

La declaración de la Sociedad Americana de Genética Humana Consejo de Administración sobre las cuestiones relativas al consentimiento informado en la investigación genética.

Baily, MA, Murray, TH, 2009. Ética y cribado genético recién nacido (Eds.): Nuevas tecnologías, nuevos retos. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Un volumen de varios autores con un enfoque en las economía de la salud de evaluación del recién nacido y la justicia distributiva.

British Medical Association, 1998. La genética humana. Elección y responsabilidad. Oxford University Press, Oxford.

Un informe completo, amplio producida por un grupo directivo comité de ética médica BMA sobre las cuestiones éticas planteadas por la genética en la práctica clínica.

Bryant, J., Baggott la Velle, L., Searle, J. (Eds.), 2002. Bioética para los científicos. John Wiley, Chichester.

Un texto de varios autores de amplio alcance con muchas contribuciones importantes a la genética médica.

Buchanan, A., Daniels, N., Wikler, D., Brock, DW, 2000. Desde oportunidad de elegir: Genética y la justicia. Cambridge University Press, Cambridge.

Un aclamado libro, rigor intelectual y de gran alcance, abordar las cuestiones relacionadas con nuestro conocimiento del genoma humano.

Clarke, A. (ed.), 1997. La prueba genética de los niños. Bios Scientific, Oxford.

Un texto de varios autores global que tenga en este importante tema.

Comité de paños, 1992. Informe del Comité de Ética de la terapia génica. HMSO, Londres.

Recomendaciones de la Comisión presidida por Sir Cecil Clothier en los aspectos éticos de la célula somática y la terapia génica de la línea germinal.

Collins, FS, 1999. consecuencias Shattuck conferencia-médicas y sociales del proyecto genoma humano. N. Engl. J. Med. 341, 28-37.

Una visión contemporánea del Proyecto Genoma Humano, con énfasis en sus posibles implicaciones éticas y sociales.

Harper, PS, Clarke, AJ, 1997. Genética: la sociedad y la práctica clínica. Bios Scientific, Oxford.

Una cuenta bien de los aspectos éticos y sociales importantes de los recientes desarrollos en genética clínica.

Gobierno de Su Majestad, la Asociación de Aseguradoras Británicas 2014 Concordato y Moratoria sobre Genética y Seguros. < https://www.gov . uk / gobierno / uploads / sistema / uploads / attachment_data / archivo / 390174 / Genetics_and_Insurance_guidance_2014.pdf >. Comisión de Genética Humana, 2002. información privilegiada: el equilibrio de intereses en el uso de los datos genéticos de carácter personal. Departamento de Salud, Londres.

Un detallado informe de grupo de trabajo de la Comisión de Genética Humana que cubre el uso y abuso de la información genética personal.

Jonsen, AR, Siegler, M., Winslade, WJ, 1992. Ética clínica: Un enfoque práctico para la toma de decisiones éticas en la medicina clínica, tercera ed. McGraw-Hill, Nueva York.

La referencia clave que describe el marco Jonsen para la toma de decisiones en la ética clínica.

Knoppers, BM, 1999. Estado, la venta y las patentes de material genético humano: un estudio internacional. Nat. Gineta. 22, 23-26.

Un artículo escrito a la luz de un documento de política jurídica y social de interés, la Directiva sobre la protección jurídica de las invenciones de biotecnología ', del Parlamento Europeo de 1998.

Knoppers, BM, Chadwick, R., 2005. investigación genética humana: Nuevas tendencias en la ética. Nat. Rev. Genet. 6, 75-79.

Una visión general de las políticas internacionales sobre patentes de genes.

Mascalzoni, D., Dove, ES, Rubinstein, Y., et al., 2015. Carta Internacional de los principios para el intercambio de bio-muestras y de datos. Eur J Hum Genet 23, 721-728.

propuestas concretas para estimular el libre acceso de la información en la era genómica.

McInnis, MG, 1999. La aprobación de una nación: la genética e Islandia. Clin. Gineta. 55, 234-239.

Una revisión crítica de las complejas cuestiones éticas planteadas por la decisión del gobierno de Islandia para colaborar en la investigación genética con una compañía de biotecnología.

Nuffield Council on Bioethics, 1993. La investigación genética: aspectos éticos. Consejo Nuffield sobre Bioética, Londres.

Un documento muy útil para la orientación profesional.

Nuffield Council on Bioethics, 1998. Los trastornos mentales y la genética: El contexto ético. Consejo Nuffield sobre Bioética, Londres.

Un documento detallado más tratar con problemas genéticos en el contexto de la salud mental.

Pokorski, RJ, 1997. suscripción del seguro en la era genética. A.m. J. Hum. Gineta. 60, 205-216.

Un informe detallado de los problemas relacionados con el uso de pruebas genéticas por la industria de seguros.

Real Colegio de Médicos, el Real Colegio de Patólogos, Sociedad Británica de Genética Humana: Consentimiento y confidencialidad en la práctica genética, 2006. Orientaciones sobre pruebas genéticas y el intercambio de información genética. Informe del Comité Conjunto de Genética Médica. RCP, RCPath, BSHG, Londres.

Un informe detallado grupo de trabajo que tenga en cuenta las cuestiones de confidencialidad, especialmente en el contexto de la Ley de Tejidos Humanos 2004.

ELEMENTOS

1 Consideraciones éticas inciden en casi todos los aspectos de genética clínica. En un contexto más amplio, los avances en genética molecular tienen implicaciones éticas importantes para la sociedad en general.

2 Particularmente problemas difíciles en la genética clínica incluyen el diagnóstico prenatal y la detección, diagnóstico predictivo en la infancia, las pruebas genéticas en la familia extendida, la confidencialidad, el consentimiento, la privacidad y la divulgación de la información.

3 Las cuestiones éticas en una escala más amplia, en relación con la posible aplicaciones de las tecnologías genéticas, incluyen cribado de la población, el tratamiento de las incidencias secundarias (incidentales), el almacenamiento electrónico de grandes cantidades de información genética, el uso de los resultados de las pruebas genéticas por la industria de los seguros y el sector comercial, y las patentes de genes, la terapia génica, y clonación.

4 No hay soluciones fáciles o correctos para muchas de las difíciles problemas éticos que surgen en la genética médica. Directrices, códigos de prácticas y regulaciones veces, tienen un papel importante en el establecimiento y mantenimiento de las normas, así como la preservación de respeto por el individuo, la familia y las necesidades sociales más amplias.

Glosario

A. Abreviatura de adenina.

Acéntrico. A falta de un centrómero.

Acetilación. La introducción de un grupo acetilo en una molécula;
a menudo utilizado por el cuerpo para ayudar a eliminar las sustancias por el hígado.

Los neuromas acústicos. Los tumores del cráneo (audiencia) VIII
nervios que se producen en la neurofibromatosis de tipo 2, ahora conocido como 'schwannomas vestibulares.

Adquirido. En genética, se refiere a cualquier afección médica no predeter-
termined en la composición genética en la fertilización (es decir, de la línea germinal).

enfermedad genética somática adquirida. enfermedad genética causada por
gen o cromosómicas variantes que pueden ocurrir en cualquier momento después de la fertilización.

Acrocéntrico. Término utilizado para describir un cromosoma donde el
centrómero está cerca de un extremo y el brazo corto por lo general consiste de material satélite.

Activación. En genética y biología molecular, cualquier evento líder
a moléculas biológicamente activas que adquieren la capacidad de realizar su función biológica.

proteínas de fase aguda. Las proteínas implicadas en la inmunidad innata
producido en la reacción a la infección, incluyendo la proteína C-reactiva, proteína de unión a manosa, y el componente de amiloide P en suero.

Inmunidad adaptativa. La capacidad del sistema inmune para crear
memoria inmunológica después de una respuesta inicial a un patógeno específico.

Aditivo. En relación con el riesgo genético, la suma de los efectos individuales.

Adenina. A base de purina en el ADN y ARN.

poliposis adenomatosa coli (APC). Ver adenomatosa familiar poliposis .

residuo ciclasa. Perteneciente a la purina ácido nucleico base-
par 'adenina'.

con células madre adultas. célula indiferenciada encuentra en el cuerpo después de
el desarrollo temprano, es decir, no embrionarias.

SIDA. Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida.

Alelo (= alelomorfo). forma alternativa de un gen que se encuentra en el
mismo locus en cromosomas homólogos.

asociación alélica. Junto a, o cerca, de un alelo particular
interesar.

Aloinjerto. Un injerto de tejido entre los individuos no idénticos.

Alotipos. determinada genéticamente variantes de anticuerpos.

alfa (α) - talasemia. trastorno hereditario de involv- hemoglobina
ing baja producción de la α- globina cadenas que ocurren con mayor frecuencia en personas de Asia Sudoriental.

vía alternativa. Una de las dos vías de la activación
de complemento que, en este caso, consiste en membranas celulares de los microorganismos.

poliadenilación alternativa. Diferentes transcritos de ARNm generaciones
rados por la adición de un número variable (s) de residuos de adenina.

Splicing alternativo. El proceso por el cual los exones particulares de una
gen puede ser incluido o excluido, a partir del ARNm final, procesado, de modo que un gen puede codificar para múltiples proteínas diferentes.

Alu repetir. secuencias de ADN repetidas cortas que parecen tener
homología con elementos transponibles en otros organismos.

A.m. El grupo de variantes genéticas asociadas con la inmunosupresión
globulina (Ig) una cadena pesada.

Aminoácidos. Un compuesto orgánico que contiene tanto carboxilo
(-COOH) y amino ($-NH_2$) grupos.

Amniocentesis. Procedimiento para la obtención de líquido amniótico y células
para el diagnóstico prenatal.

Amorfo. Una mutación que conduce a la pérdida completa de la función.

Amplicón. Una sección de ADN o ARN que pueden ser o bien el
fuente o producto de la amplificación natural o artificial o eventos ción replicativa.

Amplımero. Un término alternativo para 'amplicón'.

Anafase. La etapa de la división celular cuando los cromosomas
dejar la placa ecuatorial y migrar a los polos opuestos del huso.

lag anafase. La pérdida de un cromosoma medida que se mueve hacia el polo de
la célula durante la anafase; puede conducir a la monosomía.

Aneuploides. Un número de cromosomas que no es un múltiplo exacto
del número haploide (es decir, 2N - 1 o 2 N + 1, donde N es el número haploide de cromosomas).

la información anterior. Información conocida previamente que conduce
a la probabilidad previa.

Anticuerpo (= inmunoglobulina). Una proteína de suero formado en
respuesta a un estímulo antigénico y reacciona específicamente con ese antígeno.

Anticipación. La tendencia de algunos dis- autosómica dominante
facilita a manifestar en una edad anterior y / o para aumentar en severidad con cada generación sucesiva.

Anticodón. El triplete complementario del ARN de transferencia
(TRNA) molécula que se une a él con un aminoácido particular.

Anti-D. Se refiere a la globulina inmune Rhesus (IGRh) dado a
madres rhesus negativas que han estado embarazadas con un bebé positivo rhesus-, para prevenir la sensibilización al antígeno D.

Antígeno. Una sustancia que provoca la síntesis de anticuerpo con
que reacciona específicamente.

fragmento de unión a antígeno (Fab). El fragmento del anticuerpo
molécula producida por la digestión con papaína responsable de la unión al antígeno.

Antiparalelo. orientación opuesta de las dos cadenas de un ADN
dúplex; se corre en el 3 ' a 5 ' dirección, el otro en el 5 ' a 3 ' dirección.

oligonucleótido antisentido. Un corto oligonucleótido sintetizado
para unirse a una secuencia de ARN o ADN particular, para bloquear su expresión.

cadena antisentido. La hebra molde de ADN.

cresta ectodérmica apical. Área de ectodermo en el desarrollo
primordio de la extremidad que produce factores de crecimiento.

Apolipoproteínas. Las proteínas implicadas en el transporte de lípidos en el
circulación.

La apoptosis. Involución programada o celda de la muerte de un desarrollo
tejido u órgano del cuerpo.

La inseminación artificial por donante (AID). El uso de semen de una
donante masculino como una opción reproductiva para parejas con alto riesgo de transmitir una enfermedad genética.

Comprobación. El hallazgo y la selección de las familias con una
trastorno hereditario.

Asociación. La aparición de un alelo particular en un grupo de
pacientes con más frecuencia que pueden explicarse por casualidad.

Emparejamiento selectivo (= apareamiento no aleatoria). el preferencial
la selección de un cónyuge con un fenotipo particular.

Aterosclerosis. Fatty placa degenerativa que se acumula en
la pared de la íntima de los vasos sanguíneos.

Enfermedades autoinmunes. Enfermedades cree que es causada por la
cuerpo no reconocer sus propios antígenos.

secuencias de replicación autónomas. secuencias de ADN que son necesaria para la replicación exacta dentro de la levadura.

Autonomía. En la ética médica, el principio de un individuo racional hacer una decisión informada no cohersitivas.

Autorradiografía. La detección de moléculas marcadas radiactivamente en una película de rayos X.

Dominante autosómico. Un gen en uno de los no-sexo cromosomes que se manifiesta en el estado heterocigoto.

herencia autosómica. El patrón de herencia se muestra por una trastorno o rasgo determinados por un gen en uno de los cromosomas no sexuales.

Autosómica recesiva. Un gen localizado en una de la no-sexo cromosomas que se manifiesta en el estado homocigótico.

Autosoma. Cualquiera de los 22 cromosomas no sexuales.

Autozygosity. La homocigosis como consecuencia de identidad por descendencia de un ancestro común.

mapeo autozygosity. La técnica utilizada para identificar una enfermedad locus basada en el principio de la homocigosis por descendencia de un ancestro común.

Axonal. Se relaciona con el axón - el tiempo de proyección de un delgado célula nerviosa (neurona).

Azoospermia. Ausencia de espermatozoides en el semen.

linfocitos B. los linfocitos que producen anticuerpos implicados en inmunidad humoral.

cromosomas artificiales bacterianos (BAC). Un cromo- artificial algunos creado a partir de la modificación del factor de fertilidad de plásmidos que permite la incorporación de hasta 330 kb de ADN extraño.

Bacteriófago (= fago). Un virus que infecta bacterias.

polimorfismo equilibrado. Dos variantes genéticas diferentes que están presente de forma estable en una población (es decir, ventajas selectivas y desventajas se anulan entre sí).

translocación equilibrada. Ver translocación recíproca .

síndrome de linfocitos desnudos. Una rara forma autosómica recesiva de inmunodeficiencia combinada severa resultante de la ausencia de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

corpúsculo de Barr. La condensación del cromosoma X inactivo visto en el núcleo de ciertos tipos de células de las hembras. Ver Sexo cromatina .

Base. Abreviatura de las bases nitrogenadas en moléculas de ácido nucleico (A, adenina; T, timina; U, uracilo; C, citosina, G, guanina).

reparación por escisión de base. Uno de los mecanismos celulares que las reparaciones ADN dañado en todo el ciclo celular.

par de bases (pb). Un par de bases complementarias en el ADN (A con T, G con C).

Teorema de Bayes. La combinación de la probabi- antes y condicional lazos de ciertos eventos o los resultados de pruebas específicas para dar una probabilidad conjunta para derivar la posterior o la probabilidad relativa.

Beauchamp y Childress marco. La universalmente RECONOCE principios filo de la ética médica.

proteína de Bence Jones. El anticuerpo de una sola especie producido en grandes cantidades por una persona con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Beneficencia. El principio de hacer el bien en la ética médica.

beta (β) - talasemia. trastorno hereditario de la hemoglobina que implica producción insuficiente de la β- globina cadena, que se producen con mayor frecuencia en personas de la región mediterránea y el subcontinente indio.

Sesgo de determinación. Un artefacto que debe ser tenido en cuenta en los estudios de la familia cuando se mira en las relaciones de segregación, causada por familias que vienen a la atención debido a que han afectado a persona (s).

Bilaminar. De dos capas - en biología celular en referencia a dos capas de Células.

trastorno bioquímico. Un trastorno hereditario que implica un meta- vía bolic (es decir, un error innato del metabolismo).

genética bioquímica. En general, la disciplina que se concentra en el diagnóstico y manejo de errores congénitos del metabolismo.

Bioinformática. La ciencia de la interpretación de la importancia de los datos generados por la genética molecular y secuenciación de ADN.

El determinismo biológico o genético. La premisa de que nuestra composición genética es el único factor que determina todos los aspectos de nuestra salud y la enfermedad.

Biosíntesis. El uso de técnicas de ADN recombinante para producir moléculas de importancia biológica y médica en el laboratorio o en el comercio.

La enfermedad bipolar. enfermedad maníaco-depresiva afectiva.

Bivalente. Un par de cromosomas homólogos synapsed.

Blastocisto. embrión temprano que consiste en embryoblast y trofoblasto.

Blastómero. Una sola célula del embrión fertilizado antes de tiempo.

cigoto. La fertilización de un huevo (óvulo) por un espermatozoide que conduce a un embrión no viable.

quimera de sangre. Una mezcla de células de origen genético diferente presente en los gemelos como resultado de un intercambio de células a través de la placenta entre gemelos no idénticos en el útero.

elementos de contorno. secuencias cortas de ADN, habitualmente de 500 pb a 3 kb de tamaño, que bloquean o inhiben la influencia de los elementos reguladores de los genes adyacentes.

clúster punto de rotura (bcr). Región del cromosoma 22 implicada en la translocación visto en la mayoría de las personas con leucemia mieloide crónica.

DO. Abreviatura de citosina.

caja CAAT. A conservada, no codificante, llamada secuencia promotora aproximadamente 80 pb cadena arriba del inicio de la transcripción.

Café con leche. Se refiere a los parches de color café de la piel.

síndrome familiar de cáncer. La agrupación en ciertas familias de par- tipos cular de cáncer, en el que se ha propuesto que los diferentes tipos de malignidad podría ser debido a un gen dominante único, específicamente Lynch tipo II.

la genética del cáncer. El estudio de las causas genéticas del cáncer.

Gen candidato. Un gen cuya función o ubicación sugiere que es probable que sea responsable de una enfermedad genética particular o trastorno.

5 ' Gorra. Modificación del ARNm naciente mediante la adición de una metilada de nucleótidos de guanina a la 5 ' extremo de la molécula por un inusual 5 ' a 5 ' vinculación trifosfato.

CA repetición. Una secuencia de dinucleótido corto presente como tándem repite en múltiples sitios en el genoma humano, que producen los polimorfismos rosatellite MIC.

Portador. heterocigotos persona para un gen recesivo; Masculino o femenino para genes autosómicos o hembra para genes ligados a X.

cribado en cascada. Identificación dentro de una familia de compañías de un trastorno autosómico recesivo o personas con un gen autosómico dominante después averiguación de un caso índice.

Estudio de casos y controles. Una forma de investigación de observación; En medicina una cohorte de pacientes con una condición definida se comparan con un grupo emparejado por otras características.

-Cell libre de ADN fetal. ADN del feto (derivado de la placenta tejido trofoblasto) que llega a la circulación materna.

Inmunidad mediada por células. La inmunidad que implica la linfo T citos en la lucha contra la infección intracelular; También está implicado en el rechazo del trasplante y de hipersensibilidad retardada.

oncogén celular. Ver Proto-oncogén .

Centimorgan (cm). Unidad usada para medir distancias del mapa, equi- prestado a un 1% de probabilidad de recombinación (cruzando).

Dogma central. El concepto de que la información genética es por lo general transmitida solamente del ADN al ARN a la proteína.

fusión céntrica. La fusión de los centrómeros de dos acrocéntrico cromosomas para formar una translocación Robertsonian.

Centríolo. La estructura celular de la que los microtúbulos irradian en el huso mitótico involucrado en la separación de los cromosomas en la mitosis.

Centrómero (= cinetocoro). El punto en el que los dos cromátidas de un cromosoma se unen y la región del cromosoma que se apega al huso durante la división celular.

Cadena mutación terminación. Una variante de ADN que codifica que CON- Verts un codón de aminoácido en un codón de terminación.

Quimiotaxis. La atracción de los fagocitos al lugar de infección por los componentes del complemento.

Quiasmas. Cruces entre los cromosomas en la meiosis.

Quimera. Un individuo compuesta de dos poblaciones de células con diferentes genotipos.

Gen quimérico. Un nuevo gen (y su proteína) compuesto de dos regiones codificantes fusionados, a menudo debido a un error de replicación o translocación.

Corion. Capa de células que cubren un óvulo fertilizado, algunos de los cuales (El corion frondoso) será más tarde formar la placenta.

toma de muestras de vellosidades coriónicas. Procedimiento utilizando ultrasonográfico orientación para obtener vellosidades coriónicas del corion frondoso para el diagnóstico prenatal.

Cromátidas. Durante la división celular, cada cromosoma divide longitudinally en dos hebras, o cromátidas, que se mantienen unidas por el centrómero.

Cromatina. El bobinado terciario de los nucleosomas de la cromosomes con proteínas asociadas.

fibra de cromatina. Un diámetro de 30 nanómetros 'cuentas de un collar' estructura que consta de matrices en su forma más compacta nucleosoma (ADN y proteína histona).

FISH fibra de cromatina. El uso de la cromatina extendida o DNA fibras con hibridación in situ fluorescente (FISH) para ordenar físicamente clones de ADN o secuencias.

El análisis cromosómico. El proceso de conteo y análisis el patrón de bandas de los cromosomas de un individuo.

fragmentos cromosómicos. acéntricas cromosomas que pueden surgir como resultado de la segregación de un inversión paracéntrica y que son por lo general incapaces de replicación.

Cromosoma. Filiforme, el cuerpo oscuro dentro de la tinción núcleo compone de ADN y la cromatina que lleva la información genética.

la inestabilidad cromosómica. La presencia de roturas y lagunas en el cromosomas de las personas con una serie de trastornos asocia- dos con un mayor riesgo de neoplasia.

El mapeo cromosómico. Asignación de un gen o secuencia de ADN a un cromosoma específico o una región particular de un cromosoma.

Cromosoma mediada por la transferencia de genes. La técnica de la la transferencia de cromosomas o partes de cromosomas para híbridos de células somáticas para habilitar la asignación más detallada cromosoma.

pintado cromosómico. La hibridación in situ de fluorescent- sondas marcadas a una preparación cromosoma para permitir ción identificación de un cromosoma (s) particular.

Paseo cromosómico. El uso de un conjunto ordenado de clones a extenderse desde un punto de inicio conocido.

***cis*- interino.** Los elementos reguladores en la región promotora que actúan de los genes en el mismo cromosoma.

El cambio de clase. El cambio normal en la clase de anticuerpos de IgM a IgG en la respuesta inmune.

familias de genes clásicos. familias de múltiples genes que muestran un alto grado de homología de secuencia.

vía clásica. Uno de los dos modos de activación del complemento ment, en este caso la participación de los complejos antígeno-anticuerpo.

Clon. Un grupo de células, todas las cuales se derivan de una única célula por las repetidas mitosis y todas tienen la misma información genética.

contigs clon. Asamblea de clones que se han mapeado y ordenado para producir una matriz de superposición.

clonación *in silico*. El uso de una serie de programas informáticos que pueden buscar bases de datos de secuencias de ADN genómico para homología de secuencia con genes conocidos, así como secuencias de ADN específicas para todos los genes, tales como las uniones conservadas intrón / exón de empalme, secuencias promotoras, sitios de poliadenilación y tramos de-marcos de lectura abiertos (ORFs) para identificar nuevos genes.

cm. Abreviatura de centimorgan.

Co-dominancia. Cuando ambos alelos se expresan en el heterocigoto.

Codón. Una secuencia de tres nucleótidos adyacentes que codifica para de un aminoácido o de terminación de cadena.

cánceres comunes. Los cánceres que se producen comúnmente en los seres humanos, tales como intestino y cáncer de mama.

Enfermedades comunes. Las enfermedades que se producen comúnmente en los seres humanos (Por ejemplo, cáncer, enfermedad de la arteria coronaria, diabetes).

la genética de la comunidad. La rama de la genética médica en cuestión con la detección y la prevención de enfermedades genéticas en una base pobla- ción.

hibridación genómica comparativa. Un método de análisis material genómico mediante la comparación del genoma de interés con una muestra de referencia para identificar la variación del número de copia.

genómica comparativa. La identificación de genes ortólogos en diferentes especies.

Competente. Haciendo membrana celular bacteriana permeable al ADN por una variedad de métodos diferentes, incluyendo la exposición a ciertas sales o de alta tensión.

Complemento. Una serie de al menos 10 proteínas de suero en seres humanos (Y otros vertebrados) que puede ser activado ya sea por el 'clásico' o la vía 'alternativo' y que interactúan en secuencia para llevar a cabo la destrucción de antígenos celulares.

ADN complementario (ADNc). ADN sintetizado a partir de mRNA por la enzima transcriptasa inversa.

Las cadenas complementarias. El emparejamiento específico de las bases en el ADN de la purinas adenina y guanina con la timina y citosina.

determinación completa. Un término usado en el análisis de segregación para un tipo de estudio que identifica a todos los individuos afectados en una población.

rasgo complejo. Una enfermedad genética o característica que no es asociado con un único gen (es decir, mendeliana) pero causada por múltiples variantes de ADN.

heterocigoto compuesto. Un individuo que se ve afectado con un trastorno autosómico recesivo que tiene dos mutaciones diferentes en los genes homólogos.

Concordancia. Cuando ambos miembros de un par de gemelos exhiben la mismo rasgo, que se dice que son concordantes. Si sólo hay un gemelo tiene el rasgo, se dice que los gemelos discordantes.

knockout condicional. Una mutación que se expresa sólo bajo ciertas condiciones (por ejemplo, temperatura elevada).

La probabilidad condicional. Observaciones o pruebas que pueden utilizarse para modificar las probabilidades previas usando cálculo bayesiano en las estimaciones de riesgo.

Condicionalmente tóxicos o gen suicida. Los genes que se introducen en la terapia génica y que, en ciertas condiciones o después de la introducción de una cierta sustancia, matará a la célula.

Confinada mosaicismo placentario. La ocurrencia de un cromo- anormalidad Somal en muestras de vellosidades coriónicas obtenidos para el diagnóstico prenatal del primer trimestre en el que el feto tiene un complemento cromosómico normal.

Congénito. Cualquier anormalidad, ya sea genética o no, que es presente en el nacimiento.

hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE). pigmentación anormal de la retina que, cuando están presentes en las personas con riesgo de poliposis adenomatosa familiar, es una prueba del estado heterocigoto.

Conjugación. Un proceso químico en el que dos moléculas son unido, a menudo utilizado para describir el proceso por el cual ciertos medicamentos o productos químicos pueden ser excretados por el cuerpo (por ejemplo, la acetilación de isoniazida por el hígado).

Consanguíneo. La unión (acoplamiento) entre dos personas descienden de un ancestro común. En genética se refiere a la unión entre dos personas que se retiran más allá de una segunda relación primo.

Secuencia de consenso. Un promotor secuencia GGGCGGG **elemento al 5 ' lado de genes en eucariotas implicados en el control de la** expresión génica.

sustitución conservadora. Única sustitución de pares de bases que, aunque lo que resulta en la sustitución por un aminoácido diferente, si químicamente similar, no tiene efecto funcional.

Constant (C). Un valor que no cambia.

región constante. La porción de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos en los que la secuencia de aminoácidos es relativamente constante de molécula a molécula.

Constitucional. Presente en el gameto fertilizado.

heterocigosidad constitucional. La presencia en un individuo en el momento de la concepción de heterocigosidad en un locus obligado cuando los padres son homocigotos en ese locus para diferentes alelos.

Consultand. La persona que presente para el asesoramiento genético.

Contigs. clones de ADN contiguos o superpuestos.

síndrome de genes contiguos. Trastorno resultante de la deleción genes de adyacentes.

rasgo continuo. Un rasgo, tal como la altura, para lo cual hay una gama de observaciones o hallazgos, en contraste con los rasgos que son todos o ninguno (véase rasgo discontinua), Tales como el labio leporino y el paladar.

gen de control. Un gen que puede convertir otros genes en o fuera (es decir, regular).

Cordocentesis. El procedimiento de obtención de muestras de sangre fetal para el diagnóstico prenatal.

Corona radiata. capa celular que rodea el ovocito maduro.

cor pulmonale. insuficiencia cardíaca derecha que puede ocurrir después enfermedad pulmonar grave, como en personas con fibrosis quística.

Correlación. medida estadística del grado de asociación o semejanza entre dos parámetros.

Cósmido. Un plásmido que ha tenido el ADN máximo eliminado para permitir que la mayor inserción posible para la clonación pero todavía tiene secuencias necesarias para empaquetamiento in vitro del ADN en una partícula de fago infeccioso.

Co-gemelos. Ambos miembros de un par gemelo, ya sea dicigóticos o monocigóticos.

Aconsejado. Persona que recibe el asesoramiento genético.

detección pareja. La práctica de realizar el cribado genético tanto para los miembros de una asociación de apareamiento al mismo tiempo.

Acoplamiento. Cuando un determinado alelo en un locus particular está en el mismo cromosoma con un alelo específico en un locus estrechamente vinculados.

dinucleótidos CpG. La ocurrencia de la citosina nucleótidos y guanina junto en el ADN genómico, que es frecuentemente metilado y asociada con la desaminación espontánea de la citosina conversión a timina como un mecanismo de mutación.

islas CpG. Las agrupaciones de CpG no metilados se producen cerca de la sitios de transcripción de muchos genes.

Crossover (= recombinación). El intercambio de material genético entre cromosomas homólogos en la meiosis.

Reacción cruzada de material (CRM). detectado inmunológicamente proteína o enzima que es funcionalmente inactivo.

sitio de empalme críptico. Una mutación en un gen que conduce a la creación de la secuencia de un sitio de empalme que resulta en el empalme anormal del ARNm.

artefacto de la cultura. En genética, una aberración cromosómica que surge *in vitro,* tergiversando así la situación *en vivo.*

gen de ciclo. En el desarrollo, un gen que se expresa en oscil- miento de reglamentación, o ciclos periódicos.

Fibrosis quística regulador de la conductancia transmembrana (CFTR). El producto génico del gen de la fibrosis quística responsable del transporte de cloruro y la secreción de mucina.

Citogenética. La rama de la genética que se trate principalmente el estudio de los cromosomas.

Citocinesis. División del citoplasma para formar dos células hijas en la meiosis y la mitosis.

Citoplasma. La sustancia fundamental de la célula, en el que se situa- ado el núcleo, retículo endoplásmico, o mitocondrias.

herencia citoplasmática. Ver herencia mitocondrial .

Citosina. Una base de pirimidina en el ADN y ARN.

Citosol. El contenido semi-solubles del citoplasma.

Las células T citotóxicas. Una subclase de T linfocitos sensibilizados a destruir células que llevan ciertos antígenos.

Los linfocitos T citotóxicos (= asesino). Un grupo de células T que destruir específicamente células de vertebrados extranjeros o infectadas por virus.

Daltonismo. Un término dado anteriormente a la herencia ligada al cromosoma X, después de John Dalton, quien observó este patrón de herencia en la ceguera al color.

Deformación. Un defecto de nacimiento que resulta de un anormal la fuerza mecánica que distorsiona una estructura por lo demás normal.

Degeneración. Ciertos aminoácidos siendo codificados por más de un codón triplete del código genético.

Suprimido en el carcinoma colorrectal (DCC). Una región en el largo brazo del cromosoma 18 encuentra a menudo a ser borrado en carcinomas colorrectales.

Supresión. Un tipo de aberración cromosómica o mutación en el nivel de ADN en los que hay una pérdida de una parte de un cromosoma o de uno o más nucleótidos.

Delta-beta (δβ) - talasemia. Una forma de talasemia en la que hay una producción reducida de tanto el δ- y β- cadenas de globina.

Desmielinizante. El proceso de una fibra nerviosa (neurona) perder su aislante vaina de mielina.

De novo. Literalmente 'de nuevo', en contraposición a heredada.

Ácido desoxirribonucleico. Ver DNA .

Desert hedgehog. Uno de los tres homólogos de mamífero de la polaridad de los segmentos genes erizo.

Dicéntricos. La posesión de dos centrómeros.

Dictyotene. La etapa en la meiosis I en la que los ovocitos primarios son detenidos en las mujeres hasta el momento de la ovulación.

herencia digénica. Un mecanismo de herencia resultante de la interacción de dos genes no homólogos.

Diploide. La condición en la que la célula contiene dos conjuntos de cromosomas. Estado normal de las células somáticas en los seres humanos, donde el número diploide (2N) es 46.

rasgo discontinuo. Un rasgo que es todos o ninguno (por ejemplo, labio leporino y paladar), en contraste con los rasgos continuos tales como la altura.

Discordante. Diferentes características fenotípicas entre individuos, clásicamente utilizado en pares de gemelos.

alelo de la enfermedad. Una variante patógena en una copia de un DNA secuencia.

Disomía. El estado normal de un individuo que tiene dos homóloga cromosomas.

Dispermic quimera. Dos esperma separado fertilizar dos por separado óvulos y los dos cigotos resultantes se fusionan para formar un embrión.

Dispermy. La fertilización de un oocito por dos espermatozoides.

Ruptura. Una estructura anormal de un órgano o tejido como una resultado de factores externos que perturban el desarrollo normal proceso.

Diversidad (D). En genética, el número total de caracteres en el la composición genética (de una especie).

región de diversidad. secuencias de ADN que codifican los segmentos de la regiones hipervariables de los anticuerpos.

Los gemelos dicigóticos (= fraternal). Tipo de gemelos producido por fertilizada ización de dos óvulos por dos espermatozoides.

DNA (= ácido desoxirribonucleico). El ácido nucleico en cromo- somes en la que se codifica la información genética.

chip de ADN. microarrays de ADN que, con la computa- apropiado software erized permitir la rápida,, secuenciación de ADN automatizada de alto rendimiento y detección de la mutación.

huella dactilar de ADN. Modelo de repeticiones de ADN en tándem hipervariable de una secuencia de núcleo que es única para un individuo.

haplotipo de ADN. El patrón de la secuencia de ADN polimorfismos flanquean una secuencia de ADN o gen de interés.

biblioteca de ADN. Una colección de moléculas de ADN recombinantes a partir de una fuente particular, tal como ADN genómico o ADNc.

ADN ligasa. Una enzima que cataliza la formación de una fosfatasa enlace phodiester entre un 3 '- hidroxilo y un 5 '- grupo fosfato en el ADN, uniendo así dos fragmentos de ADN.

mapeo de ADN. Las relaciones físicas de ADN flanqueante secuencia, polimorfismos, y la estructura detallada de un gen.

polimorfismos de ADN. variación heredadas en el nucleótido secuencia, generalmente de ADN no codificante.

Las sondas de ADN. Una secuencia de ADN que está marcado, por lo general radioactivamente o con fluorescencia, y se utiliza para identificar un gen o secuencia de ADN (por ejemplo, un ADNc o sonda genómica).

reparación del ADN. ADN dañado a través de una variedad de mecanismos pueden ser retirado y reparado por un complejo conjunto de procesos.

la replicación del ADN. El proceso de copia de la secuencia de nucleótidos del genoma de una generación a la siguiente.

amplificación secuencia de ADN. Ver Reacción en cadena de la polimerasa .

secuencia de ADN variantes. Ver polimorfismos de ADN .

Secuencia ADN. Análisis de la secuencia de nucleótidos de un gen o fragmento de ADN.

Dominante. Un rasgo expresado en individuos que son heterocigotos para un alelo particular.

Dominante negativo mutación. Un alelo mutante en el heterocigotos estado Gous que resulta en la pérdida de actividad o función de su producto génico mutante, así como interferir con la función del producto del gen normal de la alelo correspondiente.

inseminación artificial. Al tratar de lograr un embarazo, el uso de esperma de un individuo que no es la pareja sexual masculina normal.

La compensación de dosis. El fenómeno de las mujeres que tienen dos copias de genes en el cromosoma X que tiene el mismo nivel de los productos de esos genes como los hombres que tienen un solo cromosoma X.

Dosimetría. La medición de la exposición a la radiación.

heterocigoto doble. Un individuo que es heterocigótico en dos diferentes loci.

cromosomas doble minuto. Las secuencias amplificadas de ADN en las células tumorales que pueden ocurrir como pequeños cromosomas adicionales, como en neuroblastoma.

Río abajo. Relativo a ADN y ARN, en la dirección de la 3 ' final (acabado) de la molécula.

Deriva (= deriva genética al azar). Las fluctuaciones en las frecuencias génicas que tienden a ocurrir en pequeñas poblaciones aisladas.

Duplicación. En genética, la presencia de una copia adicional del DNA o material cromosoma.

mutación dinámica. Ver mutación inestable .

Dismorfología. El estudio de la definición, reconocimiento y etiología de múltiples síndromes de malformaciones.

Displasia. Una organización anormal de células en el tejido.

Distrofina. El producto de la distrofia muscular de Duchenne gene.

Ecogenética. El estudio de las diferencias genéticamente determinadas en susceptibilidad a la acción de agentes físicos, químicos y infecciosas en el medio ambiente.

Ectodermo. La capa externa de las tres capas de células en el temprano embrión; de esta capa se forma la piel, cabello, uñas, los dientes, glándulas sudoríparas y el sistema nervioso.

Em. El grupo de variantes genéticas de la cadena pesada de IgE de inmunoglobulinas.

Embryoblast. capa de células del blastocisto que forma la embrión.

Células madre embrionarias. Una célula en el embrión temprano que es totipotenda de campaña en términos del destino celular.

riesgos empíricos. Consejos que se dan en el asesoramiento de riesgo de recurrencia multifactorial trastornos determinado en base a la observación y la experiencia, en la que la contribución heredado es debido a un número de genes (es decir, poligénica).

Endodermo. La capa más interna de las tres capas de células en el embrión temprano; de esta capa se forma el sistema urinario intestino, respiratorios y, órganos endocrinos, y el sistema auditivo.

Retículo endoplásmico. Un sistema de túbulos hora dentro de la célula implicada en la biosíntesis de macromoléculas.

Endorreduplicación. La duplicación de un cromosoma espermatozoides haploides conjunto.

Potenciador. secuencia de ADN que aumenta la transcripción de un relacionado gene.

Enzima. Una proteína que actúa como un catalizador en sistemas biológicos.

factor de crecimiento epidérmico (EGF). Un factor de crecimiento que estimula una variedad de tipos de células incluyendo las células epidérmicas.

Epigenética. cambios heredables a la expresión de genes que son *no* debido a las diferencias en el código genético.

Epistasis. Interacción entre genes no alélicas.

Eritroblastosis fetal. Ver enfermedad hemolítica del recién nacido .

Hipertensión esencial. la presión arterial aumentó para que no hay una causa primaria reconocido.

heterogeneidad etiológica. En medicina, se refiere a una variedad de diferentes causas de una condición.

Eucromatina. Genéticamente regiones activas de los cromosomas.

Eugenesia. La 'ciencia' que promueve la mejora de la cualidades hereditarias de una raza o especie.

Eucariota. organismo superior con un núcleo bien definido.

Exoma. Esa parte del genoma formado por los exones, es decir, de codificación regiones de genes (comprende solo ~ 1% del genoma total).

Exon (= secuencia expresada). Región de un gen que no es extirpados durante la transcripción, que forma parte del ARNm maduro, y por lo tanto la especificación de parte de la estructura primaria del producto génico.

Exon potenciador de empalme (ESE). Una secuencia de ADN que consta de 6 bases dentro de un exón, que dirige o mejora de empalme preciso del ARN nuclear en ARN mensajero.

Exon atrapando. Un proceso por el que un vector de ADN recombinante que contiene las secuencias de ADN de las uniones de corte y empalme-sitio se utiliza para clonar secuencias o exones de codificación.

Expansión. Se refiere al aumento en el número de repetición de triplete secuencias en los diversos trastornos debidos a mutaciones dinámicas o inestable.

etiquetas de secuencias expresadas. cebadores específicos de secuencia a partir de clones de cDNA diseñadas para identificar secuencias de genes expresados en el genoma.

Expresividad. La variación en la gravedad de las características fenotípicas de un gen particular.

Extinguido. Pérdida de una variante alélica en un locus resultante de la deriva genética aleatoria.

malformación extrínseca. Término utilizado previamente para la interrupción.

Fab. Los dos fragmentos de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo producido por la digestión con la enzima proteolítica papaína.

Falso negativo. casos afectados perdidas por un diagnóstico o cribado prueba.

Falso positivo. casos no afectados diagnosticados incorrectamente como afectados por una prueba de detección o de diagnóstico.

Poliposis adenomatosa familiar. A herencia dominante de predisposición al cáncer síndrome caracterizado por la presencia de un gran número de pólipos del intestino grueso con un alto riesgo de desarrollar cambios malignos.

síndrome de predisposición al cáncer familiar. Uno de una serie de síndromes en los que las personas están en riesgo de desarrollar uno o más tipos de cáncer.

Favismo. Una crisis hemolítica resultante de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) que ocurre después de comer habas.

Fc. El fragmento de unión al complemento de una molécula de anticuerpo producido por la digestión con la enzima proteolítica papaína.

Fetoscopia. Procedimiento utilizado para visualizar el feto y, a menudo para tomar de la piel y / o de sangre del feto para el diagnóstico prenatal.

Feto. feto durante la etapa final de en el útero Desación, por lo general de 12 semanas de gestación a término.

Filial. Relativos a la descendencia.

familiares de primer grado. parientes más cercanos (es decir, los padres, los hijos, hermanos), compartiendo una media del 50% de sus genes.

Fitness (= aptitud biológica). El número de descendientes que llegar a la edad reproductiva.

Cinco prima (5 ') fin. El final de una cadena de ADN o ARN con una libre 5 ' grupo fosfato.

Fijo. El establecimiento de una sola variante alélica en un locus de la deriva genética aleatoria.

mutación fija. Ver mutación estable .

ADN flanqueante. Secuencia de nucleótidos adyacente al DNA secuencia que está siendo considerada.

marcadores flanqueantes. marcadores polimórficos que se encuentran adyacentes a un gen o secuencia de ADN de interés.

Citometría de flujo. Ver clasificación de células activadas por fluorescencia .

Fluya cariotipo. Un histograma de la distribución de tamaño de los cromosomas obtenido usando un clasificador de células activadas por fluorescencia.

clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS). Una técnica en la que los cromosomas se tiñen con un colorante fluorescente que se une selectivamente a ADN; las diferencias en la fluorescencia de los diferentes cromosomas les permiten ser separados físicamente por un láser especial.

La hibridación fluorescente in situ (FISH). El uso de una sola secuencia de ADN de cadena con un marcador fluorescente para hibridarse con su secuencia diana complementaria en los cromosomas, lo que le permite ser visualizada bajo luz ultravioleta.

ADN extraño. Una fuente de ADN incorporado en un vector en la producción de moléculas de ADN recombinante.

Efecto fundador. Ciertos trastornos genéticos pueden ser relativamente común en las poblaciones particulares a través de todos los individuos que son descendientes de un número relativamente pequeño de los antepasados, uno o unos pocos de los cuales tenían un trastorno particular.

haplotipo fundador. Un patrón de variación de ADN, por lo general relativa a un lugar de interés, que se remonta sin cambios a un antepasado que fue la primera persona en una población con una enfermedad en particular.

sitio frágil. Un hueco que no mancha en una cromátida donde rotura es probable que se produzca.

mutaciones de cambio. Las mutaciones, tales como inserciones o deleciones, que cambian el marco de lectura de los tripletes de codón.

mapa del marco. Un conjunto de marcadores distribuido en definida aproximadamente espaciados uniformemente intervalos a lo largo de los cromosomas en el genoma humano.

región de entramado. Partes de las regiones variables de los anticuerpos que no son hipervariable.

Mellizos. gemelos no idénticos.

Freemartin. Un ternero twin cromosómicamente femenino ambigua genitales resultante de quimerismo gonadal.

Frecuencia. El número de veces que un evento se produce en un período (por ejemplo, 1000 casos por año).

determinación completa. Ver determinación completa .

clonación funcional. Identificación de un gen a través de su función (Por ejemplo, el aislamiento de ADNc expresado en un tejido particular en el que una enfermedad o trastorno es manifiesto).

La genómica funcional. El patrón normal de expresión de genes en el desarrollo y la diferenciación y la función de sus productos de la proteína en el desarrollo normal, así como su disfunción en trastornos hereditarios.

polipéptido de fusión. Los genes que están físicamente cerca de uno otro y tienen una homología de secuencia de ADN puede someterse a un cruce, lo que lleva a la formación de una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de ambos de los genes implicados.

polipéptido de fusión. Una proteína que resulta de una fusión (chimeric) de genes.

Proteína de fusión. Igual que el polipéptido de fusión.

SOL. Abreviatura de la de nucleótidos de guanina.

Ganancia de función. Las mutaciones que, en el heterocigoto, dan lugar a nuevas funciones.

Ganancia de metilación. El principal mecanismo de la epigenética mediante el cual el ADN se metila para alterar su expresión.

Gameto. Una célula que fusiona con otro para lograr fertilización ción, o de reproducción sexual, es decir, de huevo o de esperma células.

mutante Gap. Los genes de desarrollo identificados en *Drosophila* ese eliminar grupos de segmentos adyacentes.

Gastrulación. La formación de la bi- entonces disco tri-laminar de la masa celular interna que se convierte en el embrión temprano.

Gene. Una parte de la molécula de ADN de un cromosoma que dirige la síntesis de una cadena de polipéptido específico.

La amplificación génica. Proceso en células tumorales de la producción de múltiples copias de ciertos genes, la evidencia visible de que se manchaba homogéneamente regiones y cromosomas de doble minuto.

Flujo de genes. Las diferencias en las frecuencias de alelos entre poblaciones que reflejan la migración o el contacto entre ellos.

superfamilias de genes. multigene familias que han limitado homología de secuencia pero están relacionadas funcionalmente.

La orientación de genes. La introducción de mutaciones específicas en genes por recombinación homóloga en células madre embrionarias.

Terapia de genes. El tratamiento de la enfermedad hereditaria de la adición, inserción, o el reemplazo de un gen o genes normal.

Codigo genetico. Los tripletes de nucleótidos de ADN que codifican para la varios aminoácidos de las proteínas.

Asesoramiento genetico. El proceso de proporcionar información sobre un trastorno genético que incluye detalles sobre el diagnóstico, causa, riesgo de recurrencia y las opciones disponibles para la prevención.

La mejora genética. El concepto controvertido de ADN para llevar a cabo la modificación de 'mejora', que abarca elimi- nación de una enfermedad genética, así como la alteración de las características.

La heterogeneidad genética. El fenómeno de que un trastorno puede ser causada por diferentes mutaciones alélicas o no alélicas.

aislamientos genéticos. Grupos aislados por razones geográficas, religiosas o razones étnicas que a menudo muestran diferencias en las frecuencias alélicas.

carga genética. El total de todos los tipos de alelos perjudiciales en una población.

registro genético. Una lista de las familias e individuos que son o afectados o en riesgo de desarrollar una enfermedad hereditaria grave.

Predisposicion genética. Una predisposición hereditaria a una enfermedad o trastorno que no se debe a una causa de un solo gen y es generalmente el resultado de una compleja interacción de los efectos de múltiples genes diferentes (es decir, la herencia poligénica).

Genocopy. El mismo fenotipo pero desde diferentes genética causas.

Genoma. El material genético entero de una célula, incluyendo codificación y ADN no codificante.

estudio de asociación de todo el genoma (GWAS). Un examen de variantes genéticas a través de todo el genoma, por lo general la comparación de una cohorte de sujetos con un fenotipo o enfermedad definida.

Genoma toda la exploración. Por lo general, se refiere a un estudio de mapeo utilizando sondas a través de todo el genoma, por ejemplo en una gran familia con un trastorno mendeliana.

El ADN genómico. El contenido total de ADN de los cromosomas.

Huella genética. A diferencia expresión del material genético depende del sexo del padre de transmisión.

Genotipo. La constitución genética de un individuo.

Correlación genotipo-fenotipo. La correlación de cierta mutatis ciones con determinadas características fenotípicas.

Células germinales. Las células del cuerpo que transmiten informa- genética ción a la siguiente generación.

La línea germinal. La población de las células del cuerpo de manera diferenciada que en los procesos habituales de reproducción que pueden transmitir su material genético a la descendencia.

la terapia génica de la línea germinal. La alteración o inserción de genética el material en los gametos.

mosaicismo germinal. La presencia en la línea germinal o gonadal tejido de dos poblaciones de células que difieren genéticamente.

mutación germinal. Una mutación en un gameto.

Gestacional. Perteneciente a los eventos durante el embarazo.

Diabetes gestacional. El inicio de una tolerancia a la glucosa anormal en embarazo que generalmente vuelve a la normalidad después del parto.

criterios de Gante. Un sistema, ideado por un grupo de trabajo de expertos que se reunieron en Gante, Bélgica, al eliminar características físicas en la evaluación de un paciente para el posible síndrome de Marfan.

G. Las variantes genéticas de la cadena pesada de las inmunoglobulinas IgG.

caja Goldberg-Hogness. Ver caja CAAT .

dosis gónadas. plazo dosimetría de la radiación que describe la radiaexposición ción de un individuo a un investiga- ción radiológica en particular o de la exposición.

mosaicismo gonadal. Ver mosaicismo germinal .

tejido gonadal. Las células y el tejido de los órganos que producen células sexuales, es decir, los ovarios y los testículos.

Gray (Gy). Equivalente a 100 rad.

Factor de crecimiento. Una sustancia que debe estar presente en la cultura medio para permitir la multiplicación celular, o que participan en la promoción del crecimiento de ciertos tipos de células, tejidos o partes del cuerpo en el desarrollo (por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos).

receptores de factores de crecimiento. Los receptores en las superficies de células para un factor de crecimiento.

Guanina. A base de purina en el ADN y ARN.

Hamartoma. A no maligno, malformación benigna, focal se asemeja a un neoplasma en el tejido del que se origina y creciendo en una masa desorganizada.

Haploides. La condición en la que la célula contiene un conjunto de cromosomas (es decir, 23). Este es el número de cromosomas en un gameto normal.

Haploinsuficiencia. Las mutaciones en el estado heterocigoto que resultado de los niveles de mitad de lo normal del producto del gen conduce a Phe- efectos notypic (es decir, son sensibles a la dosis de genes).

Haplotipo. Convencionalmente se utiliza para referirse a los alelos particulares presente en los cuatro genes del complejo HLA en el cromosoma 6. El término también se utiliza para describir la secuencia de ADN variantes en un cromosoma particular, adyacente a, o que flanquean estrechamente un locus de interés.

equilibrio de Hardy-Weinberg. El mantenimiento de la cuencia del alelo cuencias en una población con apareamiento al azar y en ausencia de selección.

fórmula de Hardy-Weinberg. Un simple ecuación binomial en pobla- genética lación que se pueden utilizar para determinar la frecuencia de los diferentes genotipos de uno de los fenotipos.

principio de Hardy-Weinberg. Las proporciones relativas de la dife- rentes genotipos se mantienen constantes de una generación a la siguiente.

Hb Barts. El tetrámero de γ- cadenas de globina que se encuentran en la severa forma de α- talasemia, lo que provoca la hidropesía fetal.

Hb H. Tetrámero de la β- globina cadenas se encuentran en el menos grave forma de talasemia.

Erizo. Un grupo de morfógenos producido por polarizan segmento genes dad.

Hélice-bucle-hélice. DNA-binding motif que controla gen expresión.

proteínas hélice-giro-hélice. Las proteínas compuestas de dos " una ' hélices conectadas por una cadena corta de aminoácidos que componen un 'giro.'

linfocitos ayudante. linfocitos necesario para una subclase de T la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

El virus auxiliar. Un provirus retrovirales diseñados para eliminar todo pero las secuencias necesarias para producir copias de las secuencias de ARN viral junto con las secuencias necesarias para Envoltorios del ARN genómico viral en la terapia génica mediada por retrovirus.

Hemo. El grupo que contiene hierro de la hemoglobina.

Hemizygous. Un término usado para describir el genotipo de una macho con respecto a un rasgo ligado al cromosoma X, como los machos tienen sólo un conjunto de genes ligados a X.

Electroforesis de hemoglobina. La técnica que separa diferentes moléculas de hemoglobina con el fin de diagnosticar trastornos sanguíneos hereditarios específicos.

Hemoglobinopatía. Un trastorno hereditario de la hemoglobina.

enfermedad hemolítica del recién nacido. La anemia resultante de una anticuerpo producido por una madre Rh negativo para el grupo de sangre Rh positivo del feto de cruzar la placenta y provocando hemólisis. Si este proceso hemolítico es grave, puede causar la muerte del feto de la insuficiencia cardíaca debido a la anemia, o lo que se conoce como la enfermedad hemolítica del recién nacido.

persistencia hereditaria de la Hb fetal (HPFH). persistencia de la producción de hemoglobina fetal a la vida en niños y adultos.

Heredabilidad. La proporción de la variación total de un personaje atribuible a la genética en contraposición a los factores ambientales.

Hermafrodita. Un individuo con tanto hombres como mujeres gónadas, a menudo en asociación con los genitales externos ambiguos (Este término es ahora en desgracia, con trastornos de Sexo Desa- Ment prefiere).

Heterocromatina. Genéticamente regiones inertes o inactivos de la cromosomas.

Heterogeneidad. El fenómeno de que haya más de una una causa única para lo que parece ser una sola entidad. Ver Genético heterogeneidad .

Heteromorfismo. Un polimorfismo estructural hereditaria de una cromosoma.

Heteroplasmy. Las mitocondrias de un individuo que consiste en más de una población.

Heteropyknotic. Condensada mate- cromosómica oscuramente tinción rial (por ejemplo, el cromosoma X inactivado en mujeres).

Heterocigoto (= portador). Un individuo que posee dos dife- rentes alelos en un locus particular, en un par de cromosomas homólogos.

ventaja del heterocigoto. Un aumento de la aptitud biológica visto en los heterocigotos no afectados en comparación con Gotes homozy- no afectados (por ejemplo, el rasgo de células falciformes y de resistencia a la infección por el parásito de la malaria).

Heterocigóticos. El estado de tener diferentes alelos en un locus en el cromosomas homólogos.

mapeo de ADN de alta resolución. mapeo físico detallado en el nivel de los polimorfismos de sitios de restricción, etiquetas de secuencias expresadas, y así sucesivamente.

Histocompatibilidad. similitud antigénica del donante y el receptor en transplante de organo.

Histona. Tipo de proteína rica en lisina y arginina encontró en asociación con el ADN en los cromosomas.

VIH. Virus de inmunodeficiencia humana.

HLA (antígeno leucocitario humano). Antígenos presentes en la célula superficies de diversos tejidos, incluyendo los leucocitos.

complejo HLA. Los genes en el cromosoma 6 responsable de la determinación de los antígenos de superficie celular importantes en el trasplante de órganos.

caja de Hogness (= caja TATA). A conservada, no codificante, llamada secuencia promotora de aproximadamente 30 pb cadena arriba del inicio de la transcripción.

herencia holandric. El patrón de herencia de genes en el cromosoma Y; sólo los hombres se ven afectados y el rasgo se transmite por los varones afectados a sus hijos, pero a ninguno de sus hijas.

Homeobox. Un tramo de aproximadamente 180 pb conservado en diferentes genes homeóticos.

genes homeóticos. Los genes que están involucrados en el control de la desarrollo de una región o un compartimento de un organismo produc- ción proteínas o factores que regulan la expresión génica por secuencias particulares de ADN de unión.

regiones de tinción homogénea (HSR). La amplificación de secuencias de ADN en las células tumorales que pueden aparecer como zonas adicionales o ampliadas de los cromosomas, que se tiñen uniformemente.

Homoinjerto. Injerto entre individuos de la misma especie, pero con diferentes genotipos.

Cromosomas homólogos. Cromosomas que par durante meiosis y contienen loci idénticos.

Recombinación homóloga. El proceso por el cual un ADN secuencia puede ser reemplazado por uno con una secuencia similar para determinar el efecto de los cambios en la secuencia de ADN en el proceso de mutagénesis dirigida al sitio.

Homología. Los genes o secuencias de ADN relacionadas por común ascendencia.

Homoplasmia. Las mitocondrias de un individuo que consiste en una única población.

Homocigoto. Un individuo que posee dos alelos idénticos en un locus particular, en un par de cromosomas homólogos.

Homocigotos. La presencia de dos alelos idénticos en una determinada locus sobre un par de cromosomas homólogos.

Los receptores nucleares de hormonas. Los receptores intracelulares implicadas en el control de la transcripción.

los genes de limpieza. Los genes que expresan proteínas comunes a todas las células (proteínas, por ejemplo, ribosomal, cromosómicas, y del citoesqueleto).

islas HTF. racimos libres de metilación de los dinucleótidos CpG encontrado cerca de los sitios de inicio de transcripción en el extremo 5 ' final de muchos genes eucariotas; puede ser detectada mediante corte con la enzima de restricción *hpa* II, produciendo *t* ADN iny *F* ragments.

Proyecto Genoma Humano. Una importante colaboración internacional esfuerzo para mapear y secuenciar todo el genoma humano.

antígeno leucocitario humano (HLA). El sistema HLA es un gen clúster que codifica las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en seres humanos: proteínas de la superficie celular responsables de la regulación del sistema inmune.

Proyecto Varioma humano. Una iniciativa global para estudiar y document variación genómica humana en todos los grupos de población.

Inmunidad humoral. Inmunidad que es debido a que circula antibodIES en la sangre y otros fluidos corporales.

Huntingtina. El producto de proteína de la enfermedad de Huntington gene.

antígeno HY. Un antígeno de histocompatibilidad detectado originalmente en el ratón y el pensamiento a ser localizados en el cromosoma Y.

Mola hidatidiforme. Un embrión anormal que consiste en tejidos anormales. Un topo completa no contiene feto, pero puede sufrir un cambio maligno y recibe los dos conjuntos de somes cromo- desde el padre; un lunar parcial contiene un feto cromosómicamente anormal con triploidía.

Hidropesía fetal. La forma más grave de α- talasemia, resultante en la muerte del feto en el útero de la insuficiencia cardíaca secundaria a la anemia grave causada por la hemólisis de los glóbulos rojos.

polimorfismos de longitud de DNA hipervariables. Diferentes tipos de variación en la secuencia de ADN que son altamente polimórficas (por ejemplo, número de repeticiones en tándem variables, mini y microsatélites).

ADN minisatélite hipervariable. ADN altamente polimórficos que consiste en una secuencia de 9 a 24 pb a menudo situado cerca de los telómeros.

región hipervariable. Pequeñas regiones presentes en la variabilidad regiones capaces de las cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos en los que la mayoría de la variabilidad en la secuencia del anticuerpo ocurre.

Hypomorph. Las mutaciones de pérdida de función que dan lugar a cualquiera reducción de la actividad o pérdida completa del producto del gen de cualquiera de actividad reducida o a la disminución de la estabilidad del producto génico.

Gemelos idénticos. Ver Los gemelos monocigóticos .

Ideograma. Una representación idealizada de un objeto (por ejemplo, una idiograma de un cariotipo).

Idiotipo. En inmunología, una característica compartida entre inmunoglobulina o receptor de células T moléculas, de acuerdo con la especificidad de unión a antígeno, y por lo tanto la estructura de su región variable.

Inmunoglobulina. Ver Anticuerpo .

alotipos de inmunoglobulina. Genéticamente determinadas variantes de las diferentes clases de anticuerpos (por ejemplo, el sistema Gm asociado con la cadena pesada de IgG).

superfamilia de las inmunoglobulinas. Las familias multigénicas principalmente involucrados en la respuesta inmune con estructural y ADN de homología de secuencia.

La inmunohistoquímica (IHC). La técnica de detectar antígenos en una sección de tejido usando anticuerpos específicos.

La memoria inmunológica. La capacidad del sistema inmune para 'Recordar' exposición previa a un antígeno extraño o agentes infecciosos, que conduce a la respuesta inmune secundaria mejorada en la re-exposición.

La impronta. El fenómeno de un gen o región de un cromoalgunos que muestra la expresión diferente dependiendo de la matriz de origen.

Imputación. En los estudios genéticos, el concepto de genotipos inferir o haplotipos el fin de evitar la secuenciación completa de todos los genomas individuales.

error innato del metabolismo. Un defecto metabólico hereditario que resultados en la producción o la síntesis de una enzima anormal deficiente.

Incesto. Unión entre los familiares de primer grado.

Incestuoso. Descripción de una relación entre primer grado parientes.

Incidencia. La velocidad a la que se producen nuevos casos; por ejemplo, dos en 1000 nacimientos se ven afectados por defectos del tubo neural.

Incompatibilidad. Un donante y anfitrión son incompatibles si este último rechaza un injerto de la antigua.

evaluación incompleta. Un término usado en el análisis de segregación para describir estudios de la familia en la que determinación completa no es posible.

Caso índice. Ver proband .

mapa de índice. Ver mapa del marco .

Indian hedgehog. Uno de los tres homólogos de mamífero de la polaridad de los segmentos genes erizo.

Inducida de células madre pluripotentes (IPSC). Una forma de pluripotentes célula madre que puede ser generada directamente a partir de células adultas.

Inductor. Pequeña molécula que interacciona con una proteína reguladora y desencadena la transcripción de genes.

Informativo. Variación en un sistema de marcador en una familia que permite un gen o enfermedad hereditaria que deben seguirse en esa familia.

Inmunidad innata. Un número de sistemas no específicos implicados en inmunidad que no requieren o implican el contacto previo con el agente infeccioso.

Inserción. La adición de material cromosómico o secuencia de ADN de uno o más nucleótidos en el genoma.

mutagénesis de inserción. La introducción de mutaciones en sitios específicos para determinar los efectos de estos cambios.

Hibridación in situ. La hibridación con una sonda de ADN llevado a cabo directamente en una preparación cromosoma o sección histológica.

Dependiente de la insulina la diabetes mellitus. La diabetes que requiere la uso de la insulina, por lo general de inicio juvenil, ahora se conoce como la diabetes tipo 1.

INS VNTR. Se refiere al número variable de repeticiones en tándem en el gen de la insulina.

Interferón. Un tipo de proteína de señalización de citoquinas liberado por el anfitrión células en respuesta a la presencia de patógenos, virus, por ejemplo, bacterias, parásitos, sino también las células tumorales.

herencia Intermedio. Ver Co-dominancia .

Interfase. La etapa entre dos sucesivas divisiones celulares durante el cual se produce la replicación del ADN.

citogenética interfase. El estudio de los cromosomas durante interfase, por lo general mediante FISH.

Intersexuales. Un individuo con genitales externos no son masculinos o hembra.

cáncer de intervalo. Desarrollar cáncer en el intervalo entre procedimientos de selección repetidos.

transducción de señales intracelulares. Como parte de la señalización celular en general, el proceso por el cual los acontecimientos moleculares en la superficie celular provocar el cambio, por ejemplo, la expresión génica nuclear.

Intracromosómica. Normalmente se refiere a los eventos de conversión génica entre los diferentes miembros de una familia de genes localizados en el mismo cromosoma.

inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Una técnica mediante la cual un espermatocito secundario o espermatozoide se retira del testículo y se utilizan para fertilizar un óvulo.

malformación intrínseca. Una malformación resultante de una intrínseanormalidad en el desarrollo ent.

Intrón (= secuencia de intervención). Región de ADN que genera la parte de ARN precursor, que se corta y empalma a cabo durante ción transcriptasa y no forma ARNm maduro y por lo tanto no especifica la estructura primaria del producto génico.

Inv. variantes genéticas de la κ cadenas ligeras de inmunoglobulinas.

Inversión. Un tipo de aberración cromosómica o mutación en que parte de un cromosoma o secuencia de ADN se invierte en su orden.

bucle Inversion. La estructura formada en la meiosis I por un cromo-
algunas de ellas con una cualquiera paracéntricas o inversión pericentric.

En vitro. En el laboratorio, literalmente 'en vidrio.

La fertilización in vitro (FIV). Las técnicas para llevar a cabo pluma-
etration de un óvulo por un espermatozoide en el laboratorio.

En vivo. En la célula-literalmente normal en el organismo vivo. '

Radiación ionizante. Las ondas electromagnéticas de onda muy corta
longitud (rayos X y γ- rayas), y partículas de alta energía (α partículas,
β partículas, y los neutrones).

canalopatía de iones. Una anomalía genéticamente determinada de una
poros de la formación de proteína de membrana que normalmente contribuye a establecer un potencial de membrana en reposo.

secuenciación semiconductor Ion. Un método de secuenciación de ADN
basado en la detección de los iones de hidrógeno liberados durante el ización con polímeros de ADN.

Isochromosome. Un tipo de aberración cromosómica en la que uno
de los brazos de un cromosoma particular se duplica debido a que el centrómero divide transversalmente y no longitudinalmente de forma normal durante la división celular. Los dos brazos de un isochromosome son por lo tanto de igual longitud y contienen el mismo conjunto de genes.

Aislar. Un término usado para describir una población o grupo de indivi-
als, que por razones religiosas, culturales o geográficos se ha mantenido separado de otros grupos de personas.

Isotipo. Cualquiera de las proteínas relacionadas o genes de una determinada
familia de genes.

Isoenzimas. Las enzimas que existen en múltiples formas moleculares que
se pueden distinguir por métodos bioquímicos.

De unión (J) región. Short, secuencia conservada de nucleótidos
involucrados en los eventos de recombinación somáticas en la producción de la diversidad de anticuerpos.

Probabilidad conjunta. El producto de la proble- antes y condicional
capacidad para dos eventos.

ADN basura. Un término suelto en referencia a la gran cantidad (proporcionalmente
diatamente) de ADN no codificante en el genoma.

Justicia. El principio de la ética médica de los recursos sanitarios
siendo equitativamente distribuida.

Karyogram. Microfotografía de cromosomas dispuestos en
orden de tamaño decreciente.

Cariotipo. El número, tamaño y forma de los cromosomas de
un individuo. También se utiliza para la fotomicrografía de los cromosomas de un particular indi- dispuestas de una manera estándar.

Kb. Abreviatura de kilobase.

linfocitos asesino. Ver Los linfocitos T citotóxicos .

Kilobases. 1000 pares de bases (pb).

Km. variantes genéticas de la κ cadena ligera de inmunoglobulinas.

knockout mutación. pérdida completa de la función de un gen.

filamento de revestimiento. Una de las dos hebras de ADN creados en replica-
ción que se sintetiza en el 3 ' a 5 ' dirección compuesta de piezas sintetizadas en el 5 ' a 3 ' dirección, que luego se unen entre sí como una hebra continua por la enzima ADN ligasa.

Ley de adición. Si dos o más eventos son mutuamente excluyentes
entonces la probabilidad de que ocurra uno o el otro es igual a la suma de sus probabilidades individuales.

Ley de distribución independiente. Los miembros del gen diferente
pares segregan a la descendencia independientemente uno de otro.

La ley de la multiplicación. Si dos o más eventos o resultados son
independiente, la probabilidad de que tanto la primera como la segunda ocurrirá es igual al producto de sus probabilidades individuales.

Ley de segregacion. Cada individuo posee dos genes para una
característica particular, de las que solamente se puede transmitir en un momento dado.

Ley de la uniformidad. Cuando dos homocigotos con alelos diferentes
se cruzan, toda la progenie en la generación F1 son idénticos y heterocigotos (es decir, las características no mezclan y puede reaparecer en generaciones posteriores).

Filamento principal. La síntesis de una de las hebras de ADN creado
en la replicación del ADN; se produce en el 5 ' a 3 ' dirección como un proceso ous continua-.

mutación letal. Una mutación que conduce a la muerte prematura
de un individuo u organismo.

cremallera de leucina. A la expresión del gen de unión a ADN con motivos de control.

Responsabilidad. Un concepto que se utiliza en los trastornos que se determinan múltiples
factorial de tener en cuenta todos los posibles factores causales.

Biblioteca. Conjunto de fragmentos de ADN clonados derivados de un particular,
fuente de ADN (por ejemplo, una biblioteca de ADNc a partir de la transcripción de tejido ticular par-, o una biblioteca genómica.)

Ligasa. Enzyme utiliza para unir las moléculas de ADN.

La ligadura. La formación de enlaces fosfodiéster para enlazar dos nucleico
moléculas de ácido.

de células madre del limbo (LSC). Una célula madre se encuentra en el epitelio basal
capa del limbo corneal.

Enlace. Dos loci situados cerca juntos en el mismo cromo-
algunos, los alelos en el que se transmiten normalmente juntos en la meiosis en la formación de gametos.

El desequilibrio de ligamiento. La ocurrencia juntos de dos o más
alelos ligados estrechamente al locus con más frecuencia de lo que cabría esperar por azar.

fase de ligamiento. La disposición de los alelos que se transmiten
juntos a través de las generaciones.

Los liposomas. estructuras similares a células artificialmente preparados en el que uno
o más capas bimoleculares de fosfolípidos encierran uno o más compartimentos acuosos, que pueden incluir proteínas.

Las secuencias de localización. Ciertas secuencias de aminoácidos corto en
proteínas que resultan en su transporte a localizaciones celulares específicos, tales como el núcleo, o su secreción recién sintetizado.

puntuación de ubicación. Representación esquemática de los cocientes de probabilidad
utilizado en varios análisis de ligamiento.

Lugar. El sitio de un gen en un cromosoma.

región de control del locus (LCR). Una región cerca de la β- como globina
genes implicados en la sincronización y el tejido especificidad de su expresión en el desarrollo.

heterogeneidad de locus. El fenómeno de un trastorno debiéndose
a mutaciones en más de un gen o locus.

puntuación LOD. Una puntuación matemática de la probabilidad relativa de dos
loci siendo vinculado.

elementos nucleares intercalados largos (líneas). 50.000 a
100.000 copias de una secuencia de ADN de aproximadamente 6000 pb que se produce aproximadamente una vez cada 50 kb y codifica una transcriptasa inversa.

repetición terminal larga (LTR). Una de las dos secciones largas de
ADN de doble hebra sintetizada por la transcriptasa inversa a partir del ARN de un retrovirus implicado en la regulación de la expresión viral.

La pérdida de heterocigosidad constitucional (Loch). La pérdida de un alelo
heredado de un padre; con frecuencia visto como evidencia de un 'segundo golpe' en la tumorigénesis.

mutación de pérdida de función. características fenotípicas de un trastorno
debido a la actividad reducida o ausente del gen.

La pérdida de heterocigosidad (LOH). Un evento que cromosómica
resultados en la pérdida de una copia de un gen y la región mosomal cro- circundante.

La pérdida de impresión (LOI). En la epigenética, la eliminación de la met-
ilación de ADN, permitiendo así la expresión génica.

Bajo número de copias repetidas (LCR). Las secuencias homólogas de ADN
(Identidad más del 95% de secuencia) intercaladas por todo el genoma, lo que predispone a la recombinación desigual.

mapeo de baja resolución. Ver El mapeo cromosómico .

Linfocinas. Glicoproteínas liberados de linfocitos T después de
en contacto con un antígeno que actúan sobre otras células del sistema inmune del huésped.

Lyonización. El proceso de la inactivación de uno de los X cromo-
somes en las mujeres, propuesta originalmente por el genetista Mary Lyon.

Lisosoma. Un orgánulo unido a la membrana intracelular que actúa
como un sistema de eliminación de residuos mediante la digestión de materiales no deseados.

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Un locus de genes múltiples
que codifica para los antígenos de histocompatibilidad involucrados en el trasplante de órganos.

Malformación. Un defecto estructural primaria de un órgano o parte de un órgano que resulta de una anormalidad intrínseca en el desarrollo.

Manifestación de heterocigoto o portador. El fenómeno de una portador hembra para un trastorno ligado al cromosoma X que tiene síntomas o signos de que el trastorno debido a la no aleatoria X-inactivación (por ejemplo, debilidad muscular en un portador para la distrofia muscular de Duchenne).

La unidad de mapa. Ver centimorgan .

Marcador. Un término suelta usado para un grupo de sangre, bioquímica, o polimorfismo de ADN que, si se demuestra que estar vinculado a un locus de la enfermedad de interés, se puede utilizar en el diagnóstico presintomático, estado de portador, determinando y el diagnóstico prenatal.

cromosoma marcador. Un pequeño, adicional, estructuralmente anormal cromosoma.

secuenciación masiva en paralelo. De alto rendimiento sequenc- DNA ing basado en el conjunto de fragmento de varias lecturas que se superponen, usando la síntesis de ADN en comparación con la separación de los productos de terminación de cadena.

Materna (matrilineal) herencia. Transmisión de un trastorno a través de las mujeres.

herencia matrilineal. Ver herencia materna .

método de máxima verosimilitud. El cálculo de la LOD anotar para varios valores de la fracción de recombinación (θ) para determinar la mejor estimación de la fracción de recombinación.

íleo meconial. La obstrucción del intestino delgado en el recién nacido periodo resultante de meconio espesado, una característica de presentación de la fibrosis quística.

Mitosis. El tipo de división celular que se produce en la formación de gametos con reducción a la mitad del número de cromosomas somática, con el resultado de que cada gameto es haploide.

meiótica. transmisión preferencial de uno de un par de alelos durante la meiosis.

complejo de ataque a membrana (MAC). Una estructura formada en el superficie de las células bacterianas patógenas, como resultado de la activación de vías inmunitarias del huésped.

herencia mendeliana. Herencia que sigue las leyes de segregación y distribución independiente según lo propuesto por Mendel.

Esmerejón. El producto de proteína de la neurofibromatosis de tipo II gene.

Mesodermo. Una de las tres capas de células en el embrión temprano; de esta capa está formada músculo, los arcos faríngeos, tejido conectivo, hueso y cartílago, endotelio de los vasos sanguíneos, glóbulos rojos y blancos, y los riñones.

El ARN mensajero (ARNm). Un complemento monocatenario molécula Mentary a una de las hebras de ADN de doble cadena que se sintetiza durante la transcripción y transmite la información genética en el ADN a los ribosomas para la síntesis de proteínas.

Desorden metabólico. Un trastorno hereditario que implica un biochemi- vía de cal (es decir, un error innato del metabolismo).

Metabolómica. El estudio científico de los procesos que involucran químicamente metabolitos de LAC.

Metacéntrica. Término utilizado para describir los cromosomas en los que el centrómero es central con ser ambos brazos de aproximadamente la misma longitud.

Metafase. La etapa de la división celular en la que los cromosomas se alinean en la placa ecuatorial y la membrana nuclear desaparece.

Metafase se propaga. La preparación de los cromosomas durante la metafase de la mitosis en el que se condensan.

La metahemoglobina. Una molécula de hemoglobina en la que el hierro está oxidada.

La metilación. La huella química aplicada a cierto ADN secuencias en su paso a través de la gametogénesis (aplicando a una pequeña proporción del genoma humano).

Microarray CGH. La hibridación genómica comparativa (CGH) basado en el chapado de dos dimensiones, en un chip, de miles de secuencias cortas de ADN.

Microdeleción. Una pequeña deleción cromosómica detectable por de alta resolución Prometafase análisis cromosómico o FISH.

síndrome de microdeleción. El patrón de anormalidades causadas por una microdeleción cromosoma.

ADN de microsatélites. variación polimórfica en secuencias de ADN resultante de un número variable de repeticiones en tándem del dinucleótido CA, trinucleótidos, o tetranucleotides.

La inestabilidad de microsatélites (MSI). La alteración del tamaño de marcadores polimórficos microsatélites en comparación con los marcadores tucional consti- de un individuo con cáncer colorrectal sin poliposis hereditaria de mutaciones en los genes para las enzimas de reparación del desajuste.

Los microtúbulos. tubos cilíndricos largas compuestas de haces de pequeños filamentos que son una parte importante del citoesqueleto.

Minicromosomas. Artificialmente cromosomas construida con- TaiNing elementos centroméricas y teloméricas que permiten ción replicativa de ADN extraño como una entidad separada.

Minidistrofina. Un gen de la distrofina modificado en el que una gran cantidad del gen ha sido eliminado, pero que todavía tiene función relativamente normal.

Minigen. Una construcción de un gen con la mayoría de la secuencia eliminado que aún permanece funcional (por ejemplo, un minigén de distrofina).

Minisatélite. variación polimórfica en secuencias de ADN de una número variable de repeticiones en tándem de una secuencia de ADN corto.

reparación de genes. Un sistema molecular para el reconocimiento y la reparación de inserciones erróneas y deleciones que puedan surgir durante la replicación del ADN, y la reparación de algunas formas de DNA dañar.

genes de reparación. Esos genes que, cuando muta, conducen a defectos en la eficiencia de la corrección de errores de ADN, típicamente asociado con el síndrome de Lynch.

mutación sin sentido. Una mutación puntual que da lugar a un cambio en un amino ácido-especificando codón.

heredabilidad faltante. Un término que se aplica a la idea de que solo variantes genéticas no pueden dar cuenta de la mayor parte de la heredabilidad de enfermedades, comportamientos y diversos fenotipos.

Las mitocondrias. estructuras hora situados dentro del citoplasma que se ocupan de la respiración celular.

El ADN mitocondrial (ADNmt). Las mitocondrias poseen su propio material genético que codifica para las enzimas que participan en las reacciones de rendimiento energético, las mutaciones de los cuales están asociados con determinadas enfermedades de los seres humanos.

herencia mitocondrial. Transmisión de un mitocondrial rasgo exclusivamente a través de parientes maternos.

Mitosis. El tipo de división celular que se produce en la replicación de células somáticas.

Mixoploidia. La presencia de líneas celulares con una genética diferente constitución de un individuo.

gen modificador. variabilidad fenotípica de las consecuencias de interacciones con otros genes.

Genética molecular. La ciencia que estudia la estructura y función de los genes, las enfermedades y la herencia biológica a un nivel lar molecu-.

Monogénica. Se refiere a una condición determinada genéticamente o rasgo que es debido a una variante de ADN en un solo gen.

Monosomía. La pérdida de un miembro de un par homólogo de cro- mosomes de modo que no es uno menos que el número diploide de cromosomas (2n - 1).

Los gemelos monocigóticos (= idénticos). Tipo de gemelos derivado de una óvulo fertilizado sola.

Morfógeno. Un producto químico o sustancia que determina una Desa- proceso mental.

Morfogénesis. La evolución y desarrollo de la forma y forma.

Mórula. La etapa de 12 a 16 células del embrión temprano a las 3 días después de la concepción.

Mosaicismo. La presencia de dos o más líneas de células en un individuo o tejido, ya sea a nivel cromosómico o de genes.

mRNA de empalme. La escisión de secuencias intermedias no codificantes o intrones en el ARNm primario resultante en los exones no contiguos se empalman entre sí para formar un ARNm maduro más corto antes de su transporte a los ribosomas en el citoplasma para su traducción.

Mucoviscidosis. Un término más antiguo utilizado para la fibrosis quística.

Multifactorial. En genética, la causalidad que no es monogénica, pero puede deberse a múltiples variantes genéticas +/- influencias ambientales.

multifactorial herencia. Inheritance controlada por muchos genes con pequeños efectos aditivos (poligénicos), además de los efectos del medio ambiente.

familias multigénicas. Los genes con funcional y / o la secuencia semejanza.

Alelos múltiples. La existencia de más de dos alelos en un locus particular en una población.

amplificación de desplazamiento múltiple. Un ADN no basado en PCR técnica de amplificación que pueden amplificar rápidamente cantidades diminutas de ADN, la generación de productos de mayor tamaño que la PCR convencional.

Mieloma múltiple. Un cáncer de las células B productoras de anticuerpos que conduce a la producción de una sola especie de un anticuerpo en grandes cantidades.

varios análisis de ligamiento. El análisis de la segregación de alelos en un número de loci estrechamente adyacente.

Mudable. En genética, DNA que es capaz de ser alterado.

Mutageno. Naturales o artificiales, la radiación ionizante, químicas o agentes físicos que pueden inducir alteraciones en el ADN.

Mutante. Un gen que ha sufrido un cambio o mutación.

Mutación. Un cambio en el material genético, ya sea de un solo gen o en el número o la estructura de los cromosomas. Una mutación que se produce en los gametos se heredadas; una mutación en las células somáticas (mutación somática) no se hereda.

tasa de mutación. El número de mutaciones en ninguno en particular locus que se producen por los gametos por generación.

heterogeneidad mutacional. La aparición de más de una mutación en un trastorno de un solo gen particular.

genes mutantes. El equivalente en la levadura con el ADN prueba- la lectura de las enzimas que causan el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

Mieloma. Un tumor del plasma o células productoras de anticuerpos.

asesinas naturales (NK). Linfocitos granulares grandes con de unión a carbohidratos receptores en su superficie celular que reco- glicoproteínas de alto peso molecular nize expresadas en la superficie celular de la célula infectada como resultado del virus de hacerse cargo de las funciones replicativas celulares.

Cresta neural. grupo transitoria de células en el desarrollo de vertebrados derivada del ectodermo embrionario, con el tiempo dando lugar a melanocitos, cartílago y hueso craneofacial, músculo liso, y algunas células nerviosas.

Neurocristopatía. Una patología resultante de un defecto en las células y los tejidos derivados de la cresta neural.

Neurofibromin. El producto de proteína de la neurofibromatosis tipo de gen I.

gen neutro. Un gen que parece no tener ningún efecto evidente sobre la probabilidad de que la capacidad del individuo para sobrevivir.

Neutropenia. Cualquier condición con un número anormalmente bajo de células blancas de la sangre.

Nueva mutación. La aparición de un cambio en un gen que surge como una nuevo evento.

secuenciación de próxima generación (NGS). DNA de alto rendimiento tecnologías de secuenciación que facilitan todo el genoma rápida o análisis exoma conjunto.

sustitución no. Una mutación que codifica para una de aminoácidos que es químicamente diferente (por ejemplo, una carga diferente) dará lugar a una proteína con una estructura alterada.

No disyunción. El fracaso de dos miembros de una homóloga par de cromosomas para separar durante la división celular de modo que ambos pasan a la misma célula hija.

gemelos no idénticos. Ver Los gemelos dicigóticos .

No insulino-dependiente diabetes mellitus. Diabetes que puede a menudo ser tratados con dieta y / o medicamentos por vía oral, ahora conocida como diabetes de tipo 2.

No maleficencia. El principio de la ética médica de 'primero no hacer daño'(*primum non nocere).*

No maternidad. La madre biológica no es como se ha dicho o creído.

No paternidad. El padre biológico no es como se ha dicho o creído.

No penetrancia. La ocurrencia de un ser hetero- individuo zygous de un gen autosómico dominante, pero que no muestran signos de la misma.

apareamiento no aleatorio. Ver Emparejamiento selectivo .

decaimiento absurdo mediada (NMD). Una vía en eucariotas que funciona para reducir los errores en la expresión génica por la eliminación de ARNm transcripciones que contienen codones de terminación prematuros.

mutación sin sentido. Una mutación que da lugar a uno de los ter- codones minación, lo que conduce a la terminación prematura de la traducción de una proteína.

mutación no sinónima. Una mutación que conduce a una altera- ción en el polipéptido codificado.

alelo normal. La versión no mutada de un gen o de ADN secuencia de interés.

transferencia de Northern. La separación electroforética del ARNm con posterior transferencia a un filtro y la localización con una sonda radiomarcada.

Translucencia nucal. Se refiere a una evaluación de la cantidad de fluido de recogida dentro de la nuca del cuello fetal, por lo general de una ecografía alrededor del extremo del primer trimestre.

Membrana nuclear. La membrana alrededor del núcleo, separat- ing desde el citoplasma.

Poros nucleares. Las lagunas en la envoltura nuclear que permiten sub posturas pasen desde el núcleo al citoplasma y viceversa.

Nucléolo. Una estructura dentro del núcleo que contiene alto los niveles de ARN.

Nucleosoma. ADN-histona subunidad de un cromosoma.

Nucleótido. El ácido nucleico que se compone de muchos nucleótidos, cada de los cuales consta de una base nitrogenada, un azúcar pentosa y un grupo fosfato.

la reparación por escisión de nucleótidos. Uno de los tres escisión de reparación camino- formas de reparar ADN de cadena sencilla, en particular de los daños causados por la luz ultravioleta.

Núcleo. Una estructura dentro de la célula que contiene el cromo- somes y nucléolo.

alelo nulo. Ver Amorph .

Nulisomía. La pérdida de ambos miembros de un par homólogo de cromosomas.

Obligar portador. Un individuo que, por análisis de pedigrí, debe llevar un gen particular (por ejemplo, los padres de un niño con un trastorno autosómico recesivo).

Odds ratio (OR). Una forma estadística para cuantificar la fuerza de asociación de una propiedad o característica; un OR de 1 significa igual probabilidad.

Oligogene. Uno de un número relativamente pequeño de genes que con- homenaje a un fenotipo de la enfermedad.

Oligogénico. Perteneciente a la causalidad por un pequeño número de genes variantes.

Oligonucleótido. Una cadena de, literalmente, unos pocos nucleótidos.

Oncogén. Un gen que afecta el crecimiento celular o de desarrollo que pueden causa cancer.

Oncogénico. Literalmente, 'que causan cáncer.

Un gen-una enzima (o proteína). El concepto de que cada gen es el modelo para una sola enzima, que a su vez afecta a un solo paso en una ruta metabólica - reconoce ahora a ser una simplificación excesiva.

Opsonización. El 'hacer listas' de un agente infeccioso en el la producción de una respuesta inmune.

Los orígenes de replicación. Los puntos en los que la replicación del ADN comienza.

Ortólogos. genes conservados o secuencias entre las especies.

Óvulo. Maduros gametos femeninos haploides.

Onz. El grupo de variantes genéticas de la λ cadena de luz inmunoglobulinas.

cromosomas artificiales de P1-derivado (PACs). La combinación de la P1- y sistemas F-factor para incorporar el ADN extraño se inserta hasta 150 kb.

cuadrivalente pachytene. La disposición adoptada por los dos pares de cromosomas implicados en una translocación recíproca cuando se someten a la segregación en la meiosis I.

Embalaje línea celular. Una línea celular que ha sido infectado con una retrovirus en el que el provirus se manipula genéticamente para carecer de la secuencia de empaquetamiento del ADN proviral necesaria para producir virus infecciosos.

secuencia de empaquetamiento. La secuencia de ADN del ADN proviral de un retrovirus necesarias para el empaquetamiento del ARN retroviral en un virus infeccioso.

Pintar. Utilice sondas de la etiqueta fluorescente derivados de un cromo- una parte o región de un cromosoma para hibridar con un cromosoma en una metafase.

mutante par en reglas. Los genes de desarrollo identificados en *Drosophila* que las deleciones patrón causa en segmentos alternos.

Panmixis. Ver apareamiento al azar .

inversión paracéntrica. Una inversión cromosómica que no lo hace incluir el centrómero.

Paralogous. Estrecha semejanza de los genes de diferentes agrupaciones (p.ej, *HOXA13* y *HOXD13)*.

Paraproteína. Un fragmento de inmunoglobulina anormal (Ig) o Ig cadena ligera producida en exceso por una proliferación pro- monoclonal aberrante de células plasmáticas.

Partenogénesis. El desarrollo de un organismo a partir de una ovocito no fecundado.

Parcial sexo-vinculación. Un término usado para describir los genes en el porción homóloga o pseudoautosomal de la X e Y cromosomas.

Penetrancia. La proporción de heterocigotos para un dominante genes que expresan un rasgo, aunque ligeramente.

Péptido. Un aminoácido, una porción de una proteína.

pericentric inversión. Una inversión cromosómica que incluye la centrómero.

Peroxisomas. Un orgánulo intracelular que se encuentra en casi todos eukary- OTES, que participan en el catabolismo de los ácidos grasos de cadena muy largas, entre otros productos químicos.

dosis admisible. Un límite de seguridad arbitrario que es probablemente mucho más baja que la que causaría ningún efecto significativo en la frecuencia de mutaciones nocivas dentro de la población.

Fago. Abreviatura de bacteriófago.

Farmacodinámica. El estudio de la bioquímica y fisiológica efectos lógicos de drogas (principalmente) farmacéuticamente producido.

La farmacogenética. El estudio de las diferencias genéticas heredadas en el metabolismo de fármacos, que puede afectar la capacidad de respuesta individual del medicamento.

La farmacogenómica. Al igual que en Farmacogenética: el estudio de el papel del genoma en la capacidad de respuesta de drogas y la diferencia entre los individuos.

Farmacocinética. Al igual que en la farmacodinamia: el estudio de el destino de drogas y sustancias administra a un organismo vivo.

Fase. La relación de dos o más alelos ('marcadores' de ADN) a dos vinculados loci genéticos. Si los alelos están situados en el mismo cromosoma física que son 'en fase', o 'acoplado'.

Phenocopy. Una condición que se debe a factores ambientales, sino se parece a uno que es genético.

técnica de reasociación de fenol-mejorado (PERT). El uso de la fenol química para facilitar la rehibridación de ligeramente diferentes fuentes de ADN de doble cadena para permitir el aislamiento de secuencias que están ausentes de una de las dos fuentes.

Fenotipo. La apariencia (física, bioquímica y fisiológica lógico) de un individuo que resulta de la interacción del medio ambiente y el genotipo.

cromosoma Filadelfia (Ph1). La forma abreviada de cromosoma 22 que surge de una translocación y que contiene una gen de fusión llama *BCR-ABL1,* visto particularmente en la leucemia mieloide crónica.

Tipo de PI. Abreviatura de tipo 'inhibidor de la proteasa', relativa a alfa-1 antitripsina.

dilución de ojos rosados. homólogo humano de gen de ojos de color rosa para ratón albinismo.

Células de plasma. los linfocitos B productores de anticuerpos maduros.

Plásmido. Pequeño, dúplex de ADN circular capaz de autónoma replicación dentro de una bacteria.

factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Una sustancia derivada a partir de plaquetas que estimula el crecimiento de ciertos tipos de células.

Pleiotropía. Los múltiples efectos de un gen.

Plexiforme. En relación con, o se asemeja a, un plexo; más usado en relación con un neurofibroma grande y / o sentado profundo.

mutación puntual. Un solo nucleótido sustitución de bases, inserción, o deleción en el ADN ('mutación' implica patógeno, por lo general en una región de codificación de un gen).

corpúsculo polar. La célula hija de la división de gametos en la mujer en la meiosis I y II que no llegaría a convertirse en un gameto maduro.

Polaridad. En *bioquímica,* se refiere a moléculas que demuestran una separación de cargas eléctricas positivas y negativas dentro de su estructura. En *Biología del desarrollo,* se refiere a la creación de un eje en estructuras tempranas.

mutación señal de poliadenilación. Una mutación que afecta a una poli (A) la secuencia que tiene una función de señalización.

El poli (A) de la cola. Una secuencia de 20 a 200 residuos de ácido adenílico que se añade a la 3 ' final de la mayoría de los ARNm eucarióticos, aumentando su estabilidad por lo que es resistente a la digestión por nucleasas.

Poligenes. Los genes que hacen que una pequeña contribución a un aditivo rasgo poligénico.

La herencia poligénica. La contribución genética a la etiología de trastornos en los que hay dos factores causales ambientales y genéticos.

reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La reacción de serie repetida implica el uso de cebadores de oligonucleótidos y M BORRAR ADN poli- que se utiliza para amplificar una secuencia de ADN particular de interés.

de contenido de información polimórfica (PIC). La cantidad de variación ción en un sitio particular en el DNA.

Polimorfismo. La aparición en una población de dos o más determinada genéticamente en formas tales frecuencias que el más raro de ellos no se pudo mantener por mutación por sí sola.

Polipéptido. Un compuesto orgánico que consiste en tres o más aminoácidos.

Poliploide. Cualquier múltiplo del número haploide de cromosomas (3N, 4N, etc.).

Polyribosome. Ver polisomas .

Polisomas (= polyribosome). Un grupo de ribosomas asociados con la misma molécula de ARNm.

La genética de poblaciones. El estudio de la distribución de alelos en poblaciones.

gen candidato posicional. Un gen localizado dentro de un cromo- alguna región se cree que alberga el gen responsable de una enfermedad o fenotipo en estudio. Es un candidato porque se encuentre en posición dentro de la región cromosómica crítica.

La clonación posicional. El mapeo de un trastorno particular, a una región de un cromosoma y que conduce a la identificación del gen responsable.

Valor predictivo positivo. En las estadísticas, el número de verdaderos posi- tivos dividido por el número total de resultados positivos (el último incluye los falsos positivos).

la información posterior. La información disponible para el cálculo del riesgo a partir de los resultados de las pruebas o análisis de la descendencia en las genealogías.

Probabilidad posterior. La probabilidad conjunta para un evento en particular dividida por la suma de todas las posibles probabilidades conjuntas.

genómica post-genómica. Ver La genómica funcional .

postreplication reparación. Reparación de ADN dañado que tiene lugar después de la replicación.

modificación posterior a la traducción (o procesamiento). la modificación de cadenas de polipéptido en las proteínas maduras que se produce después de su síntesis por la traducción ribosomal de mRNA.

medicina precisión. El uso de la farmacogenética o genómica para entregar tratamientos hechos a la medida, por ejemplo, en el cáncer; un término alternativo a la medicina personalizada.

las pruebas de predicción. pruebas presintomática, por ejemplo, en relación con las pruebas de las personas en situación de riesgo para la enfermedad de Huntington.

Diagnostico de preimplantación genética. La capacidad de detectar la presencia de un trastorno hereditario en una ceptus con- in-vitro fertilizado antes de la reimplantación.

Preimplantación genética haplotyping. El uso de ligado marcadores (en lugar de análisis de la mutación) para determinar el estado genético del embrión temprano en el diagnóstico genético de preimplantación.

Premutación. La existencia de un gen en una forma inestable que puede sufrir un evento mutacional más para causar una enfermedad.

Diagnóstico prenatal. El uso de pruebas durante un embarazo a determinar si un niño no nacido se ve afectada por un trastorno particular.

Presintomático. En la enfermedad genética con una edad tardía de inicio (es decir, no congénita, por lo general aparición en el adulto), el período antes de los síntomas y signos de la enfermedad están presentes.

el diagnóstico presintomático. El uso de pruebas para determinar si una persona ha heredado un gen para un desorden antes de que él o ella tiene cualquier síntoma o signo.

prueba presintomático. Un término alternativo para Predictive pruebas.

Predominio. En un punto en el tiempo, la proporción de personas en un hecho población con un trastorno o rasgo.

respuesta primaria. La respuesta a un agente infeccioso con una inicial de producción de IgM, entonces posteriormente IgG.

Prión. Una partícula infecciosa proteinácea implicado en la causa de varias enfermedades neurodegenerativas raras.

probabilidad previa. La probabilidad inicial de un evento.

Probabilidad. La proporción de veces que se produce un resultado en un gran serie de eventos.

Proband (= caso índice). Un individuo afectado (independientemente de sexo) a través del cual una familia llega a la atención de un investigador. Propositus si es hombre; proposita si es mujer.

Sonda. UNA etiquetado, ADN monocatenario fragmento ese se hibrida con, y por lo tanto detecta y localiza, secuencias complementarias entre fragmentos de ADN en, por ejemplo, un filtro de nitrocelulosa.

Tratamiento. Alteraciones de ARNm que se producen durante la transcripción incluyendo el empalme, tapado, y la poliadenilación.

zona de progreso. El área de crecimiento debajo de la ectodérmica apical cresta en el primordio de la extremidad en desarrollo.

Procariotas. organismos inferiores sin núcleo bien definido (por ejemplo, bacterias).

Prometafase. La etapa de la división celular cuando el nucleares membrana comienza a desintegrarse, permitiendo que los cromosomas se extiendan, con cada cromosoma unido en su centrómero a un microtúbulos del huso mitótico.

Promotor. secuencia de reconocimiento para la unión de la ARN polimerasa.

elementos promotor. secuencias de ADN que incluir la secuencia de consenso GGGCGGG, la rica en AT caja TATA o Hogness, y la caja CAAT, en una región de 100 a 300 pb situado 5 ' o aguas arriba de la secuencia de codificación de muchos genes estructurales en los organismos eucariotas y que controlan la expresión del gen individual.

Pronúcleos. La etapa justo después de la fertilización del ovocito con el núcleo del oocito y el esperma presente.

Profase. La primera etapa visible de la división celular cuando el cromosomes se contraen.

Proposita. Un individuo femenino como la persona que presenta en una familia.

Caso índice. Un individuo macho como la persona que presenta en una familia.

Proteína. Un compuesto orgánico complejo compuesto de cientos o miles de aminoácidos.

Proteómica. La gran escala de proteínas de un organismo (término primero acuñado en 1997).

Proto-oncogén. Un gen que se puede convertir en un oncogén por una mutación activadora. El término 'oncogén' es ahora comúnmente utilizado tanto para las formas de genes normales y activados. La secuencia genómica de ADN muestra homología con oncogenes virales.

Pseudoautosomal. Los genes que se comportan como genes autosómicos como una resultado de estar situado en las partes homólogas de los cromosomas X e Y.

Pseudodominancia. La transmisión dominante aparente de una trastorno cuando un individuo homocigoto para un gen recesivo ha afectado a la descendencia a través de tener hijos con una persona que es también un portador.

Pseudogen. secuencia de ADN homóloga con un gen conocido pero no funcional.

Seudohermafrodita. Un individuo con genitales ambiguos o genitales externos opuesto al sexo cromosómico en la cual hay tejido gonadal de un solo tipo.

Seudohipertrofia. Literalmente, falsa ampliación. Visto en el músculos de la pantorrilla de niños con distrofia muscular de Duchenne.

Pseudomosaicismo. Falso mosaicismo visto en ocasiones como una artihecho con las células en cultivo.

electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE). Una técnica de DNA análisis utilizando métodos electroforéticos para separar grandes fragmentos de ADN, hasta 2 millones de pares de bases de tamaño, producidas por digest- ADN ing con enzimas de restricción con secuencias de reconocimiento de ADN relativamente largos que, como consecuencia, cortan el ADN relativamente con poca frecuencia.

Purina. Una base nitrogenada con anillos de cinco y seis miembros fusionados (Adenina y guanina).

Pirimidina. Una base nitrogenada con un anillo de seis miembros (citosine, uracilo, timina).

herencia cuantitativa. Ver La herencia poligénica .

dosis de radiación absorbida (rad). Una medida de la cantidad de cualquier radiación ionizante que es absorbida por los tejidos; 1 rad es equivalente a 100 erg de energía absorbida por gramo de tejido.

híbridos de radiación. Una célula anormal que contiene numerosos pequeños fragmentos de cromosomas humanos, provocados por fusión con una célula humana letalmente irradiado. Estas células tienen una función muy útil en el mapeo de genes física.

la deriva genética aleatoria. La variación aleatoria de las frecuencias alélicas de una generación a la siguiente.

apareamiento al azar (= panmixis). La selección de un cónyuge sin tener en cuenta del genotipo del cónyuge.

Marco de lectura. El orden de los tripletes de nucleótidos en el los codones de un gen que se traducen en los aminoácidos de la proteína.

Recesivo. Un rasgo expresado en individuos que son homocigotos para un alelo particular, pero no en aquellos que son heterocigóticos.

translocación recíproca. Un reordenamiento estructural de la cromosomas en los que se intercambian material entre un homólogo de cada uno de dos pares de cromosomas. La ment rearrange- está equilibrado si no hay pérdida o ganancia de material cromosómico.

molécula de ADN recombinante. Una unión de dos de ADN diferente secuencias de dos fuentes diferentes (por ejemplo, un vector que contiene una secuencia de ADN 'extraño').

La recombinación. Cross-over entre dos loci ligados.

fracción de recombinación (θ). Una medida de la distancia separating dos loci determinados por la probabilidad de que se produzca un cruce entre ellos.

penetrancia reducida. Un gen dominante o alelo que no es se manifiesta en una proporción de heterocigotos.

Coeficiente de regresion. En los datos presentados gráficamente como una lineal relación, este coeficiente es la constante que representa la tasa de cambio de una variable como una función de cambios en el otro, es decir, es la pendiente de la línea de regresión.

Regresión a la media. En estadística, el fenómeno de que una variable que es extrema en primera medición tenderá a estar más cerca de la media en la segunda medición - y si es probable extrema en la segunda medición de haber estado más cerca de la media en la primera.

Regulome. Se refiere a todo el conjunto de componentes de regulación en una celular y su interacción, incluyendo su dependencia de las variables.

Relativo. La conexión de una persona con otra por circuns- posturas de nacimiento.

probabilidad relativa. Ver Probabilidad posterior .

Riesgo relativo. La frecuencia con la que una enfermedad se produce en una individuo con un marcador específico en comparación con la de los que no tienen el marcador en la población general.

ADN repetitivo. secuencias de ADN de longitud variable que son repetido hasta 100.000 (medio repetitivo) o más de 100.000 (altamente repetitivas) copias por genoma.

Replicación. El proceso de copiar el ADN de doble cadena de los cromosomas.

burbuja de replicación. La estructura formada por coalescencia de dos las horquillas de replicación adyacentes en la copia de la molécula de ADN de un cromosoma.

error de replicación. El fenómeno de la inestabilidad de microsatélites visto en el cáncer colorrectal no poliposis hereditario de una mu- tación en una de las enzimas a prueba de lectura de ADN.

tenedor de replicación. La estructura formada en el sitio (s) de origen de la replicación de la molécula de ADN de doble cadena de cromosomas.

unidades de replicación. Los racimos de 20 a 80 sitios de origen de ADN replicación.

Replicones. Un término genérico para vectores de ADN tales como plásmidos, fagos, y cósmidos que se replican en células bacterianas huésped.

Represor. El producto del gen regulador de un operón que inhibe el gen operador.

Repulsión. Cuando un alelo particular en un locus está en la homolo- Gous cromosoma de un alelo específico en un locus estrechamente vinculados.

Reutilización. El proceso mediante el cual cualquier entidad con un solo pretende su uso se transforma o redistribuido como algo con un uso tivo alterna-.

elementos de respuesta. Las secuencias reguladoras en el ADN a las que se moléculas de señalización se unen, dando como resultado el control de la transcripción.

Las endonucleasas de restricción o enzimas. Grupo de enzimas cada uno de que escinde ADN de doble cadena en una secuencia de marea nucleósidos específica y así produce fragmentos de ADN de diferentes longitudes.

Enzima restrictiva. Una enzima (una proteína de endonucleasa) que tiene la propiedad de cortar el ADN en o cerca de una secuencia de reconocimiento de nucleótidos específica (sitio de restricción).

los fragmentos de restricción. fragmento de ADN producido por una restricción endonucleasa.

Restricción de polimorfismo de longitud de fragmento (RFLP). polimorfonucleares phism resultante de la presencia o ausencia de un sitio de restricción particular.

Mapa de restricción. disposición lineal de sitios de enzimas de restricción.

sitio de restricción. secuencia Base reconocido por una restricción endonucleasa.

Los reticulocitos. células inmaduras rojas de la sangre que todavía contienen ARNm.

Retrovirus. Un virus que utiliza su propio transcriptasa inversa para producir ADN en una célula huésped de su genoma de ARN (es decir, a la inversa del patrón usual); la célula huésped luego trata el ADN viral como parte de su propio genoma.

genética inversa. El proceso de identificación de una proteína o enzima a través de su producto génico.

pintura inversa. La amplificación mediante PCR de un no identificado porción de material cromosómico, tal como una pequeña duplicación o marcador de cromosomas, que se utiliza entonces como una sonda para ización Híbrido a una propagación de metafase normal a identificar su fuente de origen.

La transcriptasa inversa. Una enzima que cataliza la síntesis de ADN a partir de ARN.

La transcriptasa inversa-PCR (RT-PCR). Utilizando un cebador especial que contiene un iniciador promotor y traducción del ARNm (por PCR) para hacer cDNA.

El ácido ribonucleico (RNA). Ver ARN .

ARN ribosómico (ARNr). El componente RNA de los ribosomas, esencial para la síntesis de proteínas.

Los ribosomas. estructuras esféricas hora en el citoplasma, ricos en ARN; la ubicación de la síntesis de proteínas.

cromosoma en anillo. Un cromosoma anormal causada por una rotura en ambos brazos del cromosoma, los extremos de la cual se unen conduce a la formación de un anillo.

RNA (= ácido ribonucleico). El ácido nucleico encuentra principalmente en el nucléolo y ribosomas. El ARN mensajero transfiere la información genética del núcleo a los ribosomas en el citoplasma y también actúa como una plantilla para la síntesis de polipéptidos.

Dirigida por ARN síntesis de ADN. Una excepción a la central de dogma-un proceso utilizado por muchos virus de ARN para producir ADN que puede integrarse con el genoma del huésped.

ARN mutación modificación. Una variante de ADN en un gen nuclear que resulta en la modulación de la manifestación fenotípica de una mutación del ARN.

translocación Robertsoniana. Una translocación entre dos acrocéntricos con pérdida de material satélite desde sus cortos brazos.

equivalente Roentgen para el hombre (REM). La dosis de cualquier radiación que tiene el mismo efecto biológico que 1 rad de rayos-X.

secuenciación de Sanger. Desarrollado por Fred Sanger en 1997, un ADN técnica de secuenciación basada en la incorporación selectiva de didesoxinucleótidos de terminación de cadena por la ADN polimerasa durante la replicación del ADN in vitro.

Satélite. Una porción distal del cromosoma separado de la resto del cromosoma por un segmento o tallo estrechado.

ADN satélite. Una clase de secuencias de ADN que separa hacia fuera en centrifugación en gradiente de densidad como un hombro o 'satélite' al pico principal de ADN y corresponde a 10% a 15% del ADN del genoma humano, que consiste en corto, repetidos en tándem, las secuencias de ADN que codifican para ribosomal y ARN de transferencia.

Cribado. La identificación de las personas de una población con una en particular el trastorno, o que llevan un gen de una enfermedad en particular.

La hipertensión secundaria. Aumento de la presión sanguínea que se produce como resultado de otra causa primaria.

ovocito secundario o espermatocitos. La etapa intermedia de un gameto femenino o masculino en el que los pares de cromosomas duplicados homólogas se han separado.

respuesta secundaria. La respuesta inmune mejorada visto después de la exposición repetida a un organismo infeccioso o antígeno extraño.

locus secretor. Un gen en los seres humanos que resulta en la secreción de el grupo sanguíneo ABO antígenos en la saliva y otros fluidos corporales.

estado secretor. La presencia o ausencia de excreción del ABO antígenos de grupos sanguíneos en diversos fluidos corporales (por ejemplo, saliva).

mutantes polaridad de los segmentos. Los genes de desarrollo identificados en *Drosophila* que las deleciones patrón causa en cada segmento.

Segmentario. área limitada de la participación (por ejemplo, un mutatis somática ción limitada a un área del desarrollo embrionario).

Segregación. La separación de alelos durante la meiosis de manera que cada gameto contiene sólo un miembro de cada par de alelos.

El análisis de segregación. Estudio de la forma en que es un trastorno transmitidas en las familias para establecer el modo de herencia.

relación de segregación. La proporción de afectada para no afectado individuos en estudios familiares.

Selección. Las fuerzas que afectan a la salud biológica y por lo tanto la frecuencia de una condición particular dentro de una población dada.

ADN egoísta. secuencias de ADN que parecen tener poco función y que, se ha propuesto, preservar a sí mismos como resultado de la selección dentro del genoma.

Semi-conservador. El proceso en la replicación de ADN mediante el cual solamente una cadena de cada molécula hija resultante está recién sintetizado.

hebra sentido. Strand de ADN genómico para la que el ARNm es idéntico.

Sensibilidad. Se refiere a la proporción de casos que se detectan. UNA medida de la sensibilidad se puede hacer mediante la determinación de la proporción de resultados falsos negativos (es decir, cuántos casos se pierden).

Shock séptico. El estado médico grave mediante el cual la infección, generalmente bacteriana, conduce a la disfunción celular generalizada y daño a los órganos.

Secuencia. Un tramo de nucleótidos de ADN. También se utiliza en relación a defectos de nacimiento o anormalidades congénitas que se producen como consecuencia de una cascada de eventos iniciados por un solo factor primario (por ejemplo, secuencia de Potter, que se produce como consecuencia de la agenesia renal).

Secuenciación. El proceso de determinar el orden de los nucleótidos de un fragmento de ADN dado.

La secuenciación por síntesis. Un método de secuenciación basado en pues revocó ible tinte terminadores que permiten la identificación de bases individuales a medida que se introducen en las cadenas de ADN; la tecnología Tates instala- secuenciación masiva en paralelo.

inmunodeficiencia combinada grave. Un genéticamente heterogénea forma letal lánea de inmunodeficiencia heredada con B- anormal y función de las células T que conduce a una mayor susceptibilidad a las infecciones virales y bacterianas.

cromatina sexual (= cuerpo Barr). Una masa oscura situada tinción en la periferia del núcleo durante la interfase que repre- senta una sola,, cromosoma X condensada inactivo. El número de masas cromatina sexual es uno menos que el número de cromosomas X (por ejemplo, ninguno en los hombres normales y 45, hembras X, una en hembras normales y machos XXY).

cromosomas sexuales. Los cromosomas sexuales responsables de deter- minación (XX en las mujeres, XY en los hombres).

Sex-región determinante de la Y (SRY). La parte de la Y cromosoma que contiene el gen determinante del testículo.

la influencia del sexo. Cuando un rasgo genético se expresa con mayor frecuencia en un sexo que en otro. En el extremo, cuando se ve afectado un solo sexo, esto se llama limitación sexo.

limitación sexo. Cuando un rasgo se manifiesta sólo en individuos de una sexo.

ligamiento al sexo. El patrón de herencia se muestra por los genes lleva en los cromosomas sexuales. Debido a que hay muy pocos mendel- izing genes en el cromosoma Y, el término se utiliza a menudo sin- onymously para X-vinculación.

Ligada al sexo herencia. Un trastorno determinado por un gen en uno de los cromosomas sexuales.

La proporción de sexos. El número de nacimientos de varones, dividido por el número de nacimientos de niñas.

elementos cortos intercalados nucleares (Sines). El cinco por ciento de el genoma humano consiste en unas 750.000 copias de secuencias de ADN de aproximadamente 300 pb que tienen dad secuencia similar- a una partícula de reconocimiento de señal implicado en la síntesis de proteínas.

Gemelos siameses. gemelos idénticos unidos.

Sib (= hermanos). Hermano o hermana.

Sibship. Un grupo de crías que tienen los mismos dos padres.

crisis de células falciformes. Un episodio hemolítica aguda en personas con anemia La enfermedad de células asociada con la aparición repentina de pecho, la espalda o dolor en las extremidades, fiebre y orina oscura de la presencia de hemoglobina libre en la orina.

Enfermedad de célula falciforme. El estado homocigótico para la hemoglobina S asociada con la anemia y el riesgo de crisis de células falciformes.

El rasgo de células falciformes. El estado heterocigoto para la hemoglobina S que no se asocia con riesgos médicos significativos en condiciones normales.

Formación de células falciformes. El proceso de distorsión de la morfología de las células rojas de la sangre en condiciones de baja oxigenación en las personas con enfermedad de células falciformes.

Sievert (Sv). Equivalente a 100 rem.

Transducción de señales. Un complejo de vía de pasos múltiples de la célula membrana, a través del citoplasma al núcleo, con positivo y bucles de retroalimentación negativa para la proliferación celular exacta y la diferenciación.

Silenciadores. A 'potenciador,' negativa la acción normal de los cuales es reprimir la expresión génica.

mutación silenciosa. Una mutación puntual en un codón que, debido la degeneración del código genético, todavía da como resultado el mismo aminoácido en la proteína.

polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Single-nucleótido variación de la secuencia de ADN que es polimórfica, que se producen cada 1/500 a 1/2000 pares de bases.

polimorfismo conformacional de cadena sencilla (SSCP). Un sistema de detección de la mutación en la que las diferencias en la estructura tridimensional de ADN de cadena sencilla como resultado de la movilidad de electroforesis en gel ential diferen- bajo condiciones especiales.

Cromátidas hermanas. cromátidas hijas idénticas derivadas de una cromosoma individual.

intercambio de cromátidas hermanas (SCE). Exchange (cruzando) de material genético entre dos cromátidas de cualquier cromosoma particular en la mitosis.

Mutagénesis dirigida al sitio. La capacidad de alterar o modificar DNA secuencias o genes de una manera dirigida por procesos tales como la mutagénesis de inserción o recombinación homóloga para deter- minar el efecto de estos cambios en su función.

Mapa del esqueleto. Ver mapa del marco .

Sesgada X-inactivación. Un patrón no aleatorio de inactivación de uno de los cromosomas X en una mujer que puede surgir a través de una variedad de mecanismos (por ejemplo, una translocación X-autosoma).

El deslizamiento. Un tipo de mutación que conduce a ya sea un trinucleótido o expansión dinucleótido, o contracción, durante la replicación del ADN.

Deslizamiento de mispairing hebra. una asociación incorrecta del tándem repeticiones de las dos cadenas complementarias de ADN durante la replicación del ADN que se cree que conduce a la variación en el ADN microsat- número de repeticiones ellite.

Las pequeñas moléculas de ARN nucleares. moléculas de ARN implicadas en ARN empalme.

marcadores suaves. resultados de la ecografía estructurales menores asociados con la posibilidad de anomalía fetal.

modelo de solenoide. El modelo complejo de la estructura cuaternaria de los cromosomas.

Somático. Perteneciente a las células del cuerpo (en contraposición a las células germinales).

la terapia génica de células somáticas. La alteración o sustitución de una gen limita a las células no germinales.

híbrido de células somáticas. Una técnica que implica la fusión de células de dos especies diferentes que resulta en la pérdida de cromosomas de uno de los tipos de células y se utiliza en la asignación de genes a cromosomas particulares.

Células somáticas. Las células no de la línea germinal del cuerpo.

mosaicismo somático. La aparición de dos líneas celulares diferentes en un tejido o tejidos particulares que difieren genéticamente.

Mutación somática. Una mutación limitada a las células no germinales.

Erizo Sonic. Uno de los tres homólogos de mamífero de la polaridad de los segmentos genes erizo.

Southern blot. Técnica para la transferencia de fragmentos de ADN a partir de un gel de agarosa a un filtro de nitrocelulosa sobre las que pueden hibridarse a una secuencia de ADN radiomarcado monocatenario complementario o sonda.

adquirida o adaptativa inmunidad específica. Un hecho a medida respuesta inmune que se produce después de la exposición a un agente infeccioso.

Especificidad. El grado en que una prueba sólo detecta afectada los individuos. Si se detectan personas no afectadas, estos se denominan como falsos positivos.

Espermátide. gameto masculino haploide madura.

Huso. Una estructura responsable del movimiento de la cro- mosomes durante la división celular.

Empalme. La eliminación de los intrones y la unión de los exones en el ARN durante la transcripción, con intrones se empalman y exones se empalman juntos.

rama sitio de empalme. secuencia intrónica involucrado en el empalme de ARNm.

secuencias de empalme de consenso. secuencias de ADN que rodean sitios de empalme.

La mutación espontánea. Una mutación que surge de novo, apatemente no de los factores ambientales tales como mutágenos.

Esporádico. Cuando un trastorno afecta a un solo individuo en una familia.

mutación estable. Una mutación que se transmite sin cambios.

Los codones de terminación. Uno de los tres codones (UAG, UAA, UGA y) que causar la terminación de la síntesis de proteínas.

medicina estratificada. En genética / genómica, el proceso de separacientes de clasificación en grupos de acuerdo con su riesgo o respuesta prevista al tratamiento; similar a la medicina personalizada o de precisión.

mapeo subchromosomal. Mapeo de un gen o de ADN secuencia de interés a una región de un cromosoma.

Submetacéntrico. Los cromosomas en la que el centrómero es ligeramente fuera del centro.

Sustitución. Un solo par de bases reemplaza por otro nucleótido.

linfocitos supresor. Una subclase de linfocitos T que regular las respuestas inmunes, en particular la supresión de una respuesta inmune a 'auto'.

Traspuesta. El cambio en el tipo de β- o α- como cadenas de globina producido en el desarrollo embrionario y fetal.

Sinapsis. El apareamiento de cromosomas homólogos durante la mitosis.

Sinaptonémico compleja. Una estructura de la proteína compleja que formas entre dos cromosomas homólogos qué par durante la meiosis.

Síndrome. El complejo de síntomas y signos que se producen juntos en cualquier trastorno particular.

sinónimo mutación. Ver mutación silenciosa .

syntenic genes. Dos genes en diferentes loci en el mismo cromosoma.

Synteny. La comparación de los dos conjuntos de cromosomas y su bloques conservados de secuencia de ADN (a través de especies).

T. Abreviatura de timina.

TATA caja (Hogness). Ver caja de Hogness .

Célula T. También de linfocitos T: un tipo de linfocito que madura en la glándula del timo, con un receptor de células T en su superficie.

De células T del receptor de antígeno de superficie. receptor antigénico en la célula superficie de linfocitos T.

células T helper. Una célula que ayuda en la actividad de otras células inmunitarias por la liberación de citocinas de células T que ayudan a suprimir o regular las respuestas inmunes.

Repetidos en tándem secuencias de ADN. ADN que consiste en bloques de repeticiones en tándem de ADN no codificante que puede ser ya sea altamente dispersado o restringidos en su localización en el genoma.

ADN diana. El vehículo o vector de ADN a la que el ADN extraño se incorpora o unido para producir ADN recombinante.

Los telómeros. La porción distal de un brazo de cromosoma.

ADN telomérico. La parte terminal de los telómeros de la cromosomas contiene de 10 a 15 kb de repeticiones en tándem de una secuencia de ADN 6 pares de bases.

Telofase. La etapa de la división celular cuando los cromosomas tienen separa completamente en dos grupos y cada grupo se ha convertido invertido en una membrana nuclear.

cadena molde. La hebra de la doble hélice de ADN que es transcrita en ARNm.

Teratógeno. Un agente que causa anomalías congénitas en el el desarrollo de embrión o el feto.

Tératogène. Un gen que puede mutar para formar un desarrollo anormalidad.

codón de terminación. Ver los codones de terminación .

Terminator. Una secuencia de nucleótidos en el ADN que codifica para la terminación de la traducción de ARNm.

trisomía terciario. El resultado cuando tres a un solo segregación de un equilibradas resultados de translocación recíproca en la presencia de un cromosoma derivado adicionales.

Tetraploidia. Dos veces el número diploide normal de cromosomas (4N).

talasemia intermedia. Una forma menos severa de β- talasemia que requiere transfusiones de menos frecuentes.

talasemia mayor. Un trastorno hereditario de la hemoglobina humana esto es debido a la baja producción de una de las cadenas de globina.

talasemia menor. Ver talasemia .

rasgo de talasemia. El estado heterocigoto para β- talasemia, asociada a una anemia asintomática, leve, microcítica, hipocrómica.

Miles de genomas proyectan. Una investigación internacional colaboración lanzada en 2008 para establecer el catálogo más detallado de la variación genética humana (en ese momento).

Tres de alto riesgo (3 ') fin. El final de una cadena de ADN o ARN con una libre 3 ' Grupo hidroxilo.

Límite. Un concepto que se utiliza en los trastornos que presentan multifactorial herencia para explicar un fenotipo discontinua en un proceso o rasgo que es continua (por ejemplo, labio leporino, como resultado de perturbaciones en el proceso de desarrollo facial).

Timina. Una base de pirimidina en el ADN.

la tipificación de tejidos. Celular, serológicos y pruebas de ADN para determinar histocompatibilidad para el trasplante de órganos.

receptor Toll-like (TLR). Una proteína que atraviesa la membrana que desempeña un papel clave en el sistema inmunitario innato, reconociendo las moléculas microbianas conservadas.

Rasgo. Cualquier propiedad fenotípica detectable o carácter.

***Trans*- interino.** Los factores de transcripción que actúan sobre los genes a una distancia, por lo general en ambas copias de un gen en cada cromosoma.

Transcripción. El proceso mediante el cual la información genética es transMitted a partir del ADN en los cromosomas a mRNA.

Factores de transcripción. Los genes, incluyendo el *Hox, Pax,* y zinc genes que contiene a dedos, que controlan la transcripción del ARN mediante la unión a ADN específica de secuencias reguladoras y la formación de complejos que inician la transcripción por la ARN polimerasa.

mutación de la transcripción. Una variante de ADN que se produce dentro de una factor de transcripción, y por lo tanto afecta a la expresión génica.

Transcriptómica. El estudio de todas las moléculas de ARN mensajero en una célula o población de células.

La transfección. La transformación de células bacterianas por infección con el fago para producir partículas de fago infecciosas. También la introducción de ADN extraño en células eucariotas en cultivo.

ARN de transferencia (ARNt). molécula de ARN implicada en la transferencia de aminoácidos en el proceso de traducción.

Transformación. La recombinación genética en bacterias en las que DNA extraño introducido en la bacteria se incorpora en el cromosoma de la bacteria receptora. También el cambio de una célula normal en una célula maligna; por ejemplo, como resulta de la infección de las células normales por virus oncogénicos.

La transformación de principio. La observación, a través de experimentos en la década de 1920, que las bacterias son capaces de transferir la información genética, lo que condujo al descubrimiento de que el ADN es la cal químicamente de la herencia.

modelo de animal transgénico. El uso de técnicas tales como la dirigida la sustitución de genes para introducir mutaciones en un gen particular en otras especies animales para estudiar un trastorno hereditario en los seres humanos.

polimorfismo transitoria. Dos variantes alélicas diferentes presente en una población cuyas frecuencias correspondientes son alterando ya sea debido a la ventaja o desventaja selectiva de uno o el otro.

Transición. Una sustitución implica la sustitución por el mismo tipo de nucleótido (es decir, una pirimidina para una pirimidina [C para T, o viceversa] o una purina por una purina [A para G, o viceversa]).

Traducción. El proceso mediante el cual la información genética a partir de ARNm se traduce en proteína.

la síntesis de ADN translesion. Un proceso de la tolerancia al daño de ADN que permite que la maquinaria de replicación de ADN para replicar lesiones últimos en el ADN.

Translocación. La transferencia de material genético de un cromoalgunos a otro cromosoma. Si se produce un intercambio de genética

material entre dos cromosomas, entonces este se conoce como una translocación recíproca. Una translocación entre dos cromosomas acrocen- TRIC por fusión en los centrómeros se conoce como una translocación Robertsonian.

prueba de desequilibrio de transmisión (TDT). En estadística, una familia- prueba de asociación basada en la presencia de un ligamiento genético entre un marcador genético y un rasgo clínico.

Transposón. elemento genético móvil capaz de replicar e insertar una copia de sí mismo en una nueva ubicación en el genoma.

Transversión. La sustitución de una pirimidina por una purina, o vice versa.

Trilaminar. En embriología, se refiere a las tres capas de células de la blastocisto.

prueba triple. La prueba que da un riesgo de tener un feto con síndrome de Down síndrome de mediados de trimestre en función de la edad, el suero α- fetoproteína, estriol, y los niveles de gonadotropina coriónica humana.

amplificación Triplet o expansión. Incremento en el número de copias de secuencias de triplete de repetición responsables de mutaciones en una serie de trastornos de un solo gen.

código de tripletes. Una serie de tres bases en la molécula de ADN o ARN que codifica para un aminoácido específico.

Triploide. Una célula con tres veces el número haploide de cromo- somes (es decir, 3 N).

Trisomía. La presencia de un cromosoma adicional a la normal complementar (es decir, 2N + 1), de modo que en cada núcleo somático un cromosoma particular, está representado tres veces en lugar de dos veces.

Trofoblasto. La masa celular externa del embrión temprano que da la altura de la placenta.

mosaicismo fetal cierto. mosaicismo cromosómico que es genuinamente presente en el cuerpo del feto en contraposición a 'mosaicismo placentario confinado' identificado por biopsia de vellosidades coriónicas.

Truncar determinación. Ver evaluación incompleta .

Tumor gen supresor. Un gen (*aka* antioncogen) que pro- tectos una célula de un paso en la vía de cáncer, y cuando mutado, la pérdida de su función contribuye a la progresión del cáncer.

Tirosinasa negativo albinismo. Forma de albinismo oculocutáneo sin la producción de melanina que puede ser probado para in vitro.

Tirosinasa-positivo albinismo. Forma de albinismo oculocutáneo con un poco de la producción de melanina que puede ser probado para in vitro.

U. Abreviatura de uracilo.

La ecografía. El uso de ondas sonoras ultrasónicas para objetos de imagen a una distancia (por ejemplo, el feto en el útero en desarrollo).

translocación desequilibrada. Una translocación en el que hay una pérdida total o ganancia de material cromosómico (por ejemplo, somy mono- parcial de una de las partes involucradas y la trisomía parcial de la otra porción correspondiente).

Unifactorial (= mendelizing). Inheritance controlado por un solo lugar.

disomía uniparental. Cuando un individuo hereda tanto cromo- somes de un par homólogo de uno de los padres.

heterodisomía uniparental. disomía uniparental resultante de herencia de los dos homólogos diferentes de uno de los padres.

uniparental isodisomía. disomía uniparental resultante de herencia de dos copias de un solo cromosoma de un par Gous homolo- de uno de los padres.

enfermedad unipolar. enfermedad depresiva afectiva.

Donante universal. Una persona del grupo sanguíneo O, Rh negativo, que puede donar sangre a cualquier persona independientemente de su grupo sanguíneo.

receptor universal. Una persona de grupo sanguíneo AB, Rh positivo, que puede recibir sangre de un donante con independencia de su grupo sanguíneo.

mutación inestable. Una mutación que, cuando se transmite, es transmitido en forma alterada (por ejemplo, mutaciones triplete de repetición).

Río arriba. Relativo a ADN y ARN, en la dirección de la 5 ' terminar (inicio) de la molécula.

Uracilo. Una base de pirimidina en el ARN.

Utrofina. Un gen en el cromosoma 6 con homología con la disfunción trofin gen.

Variable (V). En inmunología, se refiere a las regiones hipervariables de la proteína grande en forma de Y que es el anticuerpo de cadena pesada de inmunoglobulina.

expresividad variable. La variación en la gravedad de fenotípica características vistas en personas con trastornos autosómicos dominantes (por ejemplo, número variable de manchas de color café con leche o neurofibromas en neu- tipo rofibromatosis I).

región variable. La porción de las cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas que difiere entre las moléculas y ayuda a determinar la especificidad del anticuerpo.

Las variantes. Los alelos que se producen con menos frecuencia que en el 1% de la población.

Vector. Un plásmido, fago o cósmido en la que el ADN extraño puede ser insertado para la clonación.

Los viriones. partículas virales infecciosas.

Virus. Un ADN proteína de cubierta u organismo que contiene ARN que es capaz de replicación sólo dentro de células bacterianas o eucariotas.

la secuenciación del exoma Total (WES). Una técnica para la secuenciación todos los genes expresados en un genoma.

secuenciación del genoma completo (WGS). Una técnica o proceso la determinación de la secuencia completa del genoma de un organismo, incluyendo el ADN no codificante.

Sin alas. Un grupo de morfógenos producida por el segmento de polaridad genes.

X-cromatina. Ver corpúsculo de Barr o cromatina sexual .

X-inactivación. Ver lyonización .

centro X-inactivación. La parte del cromosoma X responsable para el proceso de X-inactivación.

X-vinculación. Genes realizadas en el cromosoma X.

Ligada al cromosoma X dominante. Los genes en el cromosoma X que se manifiestan en las mujeres heterocigotas.

X-ligado letal dominante. Un trastorno observado sólo en las mujeres como se es casi siempre incompatible con la supervivencia en los hombres hemizygous (por ejemplo incontinencia pigmentaria).

X recesiva ligada. Los genes que son llevadas por las mujeres y expresado en los hombres hemizygous.

Xantomas. deposiciones subcutáneas de lípidos, a menudo alrededor tendones; una señal física asociada con el metabolismo de lípidos desordenada.

Cromosoma artificial de levadura (YAC). Un vector plásmido de clonación que contiene las secuencias de ADN para el centrómero, telómeros y sitios de replicación de cromosomas autónomas que permiten la clonación de fragmentos grandes de ADN de hasta 2 a 3 millones de pares de bases de longitud.

herencia Y-ligado. Ver herencia holandric .

dedo de zinc. Una proyección en forma de dedo formado por aminoácidos, colocado entre dos residuos de cisteína separados, que se estabiliza mediante la formación de un complejo con un ión de zinc y, a continuación puede unirse específicamente a secuencias de ADN; que se encuentran comúnmente en los factores de transcripción.

Zona pelúcida. capa celular que rodea el unfertil- madura ovocito zado.

Zona de actividad polarizante. Un área en el margen posterior de el primordio de la extremidad en desarrollo que determina el eje anteroposterior.

blot zoológico. Una transferencia Southern de ADN a partir de un número de diferentes especies utilizadas para buscar evidencia de secuencias de ADN conservadas durante la evolución.

Cigoto. El óvulo fertilizado.

APPE ND IX

Los sitios web y Clínica

Bases de datos

La tasa exponencial de generación de información sobre la genética clínica humana, médica, y significa que el acceso a la información actual es vital tanto para el estudiante y el médico, especialmente en lo que los pacientes y sus familias a menudo vienen a la clínica armado con la misma información!

Hay un gran número de sitios web en general que los estudiantes pueden encontrar útiles como puntos de entrada, con una gran cantidad de enlaces a otros sitios. Muchos sitios web educativos ya están disponibles e incluyen una gran cantidad de material ilustrativo.

genetistas clínicos utilizan regularmente una serie de bases de datos de expertos para ayudar en el diagnóstico de trastornos y enfermedades genéticas, algunas de las cuales se enumeran. Otros sitios web especializados incluyen bases de datos de mutación, información sobre secuencias de nucleótidos y proteínas, y los proyectos **actuales, como HapMap (pag. 135). Algunos sitios web adicionales han sido enumerados en *Otras lecturas* al final de capítulos.**

Por último, los estudiantes pueden encontrar de interés para mirar a los sitios web de las sociedades profesionales, ya que contienen muchos enlaces útiles.

Sitios Web genéticos generales

Herencia mendeliana en el hombre (OMIM)
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
El acceso en línea al catálogo de McKusick, un recurso muy valioso para la información genética clínica con una gran cantidad de enlaces a muchos otros recursos.

GeneReviews
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/
Hasta a la fecha de revisión de muchas enfermedades genéticas y hereditarias, cada uno escrito por reconocidos expertos en el campo

PubMed
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
La fuente más útil para acceder a cualquier documento publicado en la literatura biomédica

Genetic Alliance UK
http://www.geneticalliance.org.uk/
Sitio web para la alianza de organizaciones de apoyo a las personas afectadas con trastornos genéticos.

Orphanet
http://www.orpha.net/
Un sitio web con información sobre enfermedades raras, incluyendo muchos trastornos genéticos.

Único: El cromosoma Grupo de apoyo Raras
http://www.rarechromo.co.uk/html/home.asp
Único produce excelentes guías descargables para muchos trastornos cromosómicos

Póngase en contacto con una familia
http://www.cafamily.org.uk/
Una organización paraguas para los grupos de apoyo de pacientes para trastornos poco frecuentes

Sitios web de Human Genome

Base de datos de Genómica variantes
http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home
Un catálogo curada de la variación estructural genómico humano.

La política, legal, y las cuestiones éticas en la investigación genética
http://www.nhgri.nih.gov/PolicyEthics/

Ensembl Genome Browser
http://www.ensembl.org/
Proyecto conjunto entre la Sociedad de Bioinformática Europeo y el Wellcome Trust Sanger Institute para proporcionar anotado genomas eucariotas.

UCSC Genoma Bioinformática
http://genome.ucsc.edu/
Universidad de California en Santa Cruz genoma navegador.

Organización del Genoma Humano
http://www.hugo-international.org/
El sitio web de HUGO, la Organización del Genoma Humano, que se creó como una "de las Naciones Unidas para el genoma humano".

Proyecto Internacional HapMap
ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/hapmap/
La página web del proyecto para asignar variantes de ADN comunes.

El Proyecto Genoma 100000
http://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes - proyecto /
Dirigido por Genómica Inglaterra, esta iniciativa financiada por el gobierno en el Reino Unido pretende acercar un servicio de medicina genómica en el NHS

1000 Proyecto Genoma
http://1000genomes.org/
Un profundo catálogo de la variación genética humana.

Exoma Agregación Consortium (EXAC)
http://exac.broadinstitute.org/
Variantes de aproximadamente 60.000 exomas

Exoma Variant Server (EVS)
http://evs.gs.washington.edu/EVS/
Variantes de aproximadamente 5.000 exomas

Genética Molecular Sitios Web

Base de Datos de mutación genética humana
http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
Una base de datos de las mutaciones reportadas en los genes humanos.

Broad Institute
http://www.broad.mit.edu/
mapa humano de genes, secuenciación, y programas de software.

***in silico* herramientas para la predicción variante**

VEP: http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/

TAMIZAR A: http://sift.jcvi.org/

POLYPHEN2: http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/

ALIGNGVGD: http://agvgd.hci.utah.edu/agvgd_input.php

Unidad de Genética de mamíferos y del genoma del ratón Centro

http://www.har.mrc.ac.uk/

sitio del genoma del ratón.

***Drosophila melanogaster* Base de datos del genoma**

http://flybase.org/

Una amplia base de datos para obtener información sobre la genética y la biología molecular D. melanogaster, *incluyendo la secuencia del genoma.*

Caenorhabditis elegans Genética y Genómica

http://www.wormbase.org/#012-34-5

C. elegans *del genoma información del proyecto.*

Proyecto genoma de la levadura

http://www.yeastgenome.org

La levadura genoma información del proyecto.

citogenética Sitios Web

descifrar Sitio Web

http://decipher.sanger.ac.uk/

Una base de datos de desequilibrio cromosómico submicroscópica que incluye datos fenotípicos.

Sitios web educativa Genética Humana

Programa de Educación Genómica Salud Educación Inglaterra

https://hee.nhs.uk/work-programmes/genomics/

https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/

Apoyo a la educación en genética y genómica para la salud.

Centro de Aprendizaje del ADN Dolan en el Laboratorio Cold Spring Harbor

http://www.dnalc.org/

Información acerca de los genes en la educación.

Universidad de Kansas Medical Center

http://www.kumc.edu/gec/

Para los educadores interesados en la genética humana y el Proyecto Genoma Humano.

Sociedades de Genética Humana

Sociedad Americana de Genética Humana

http://www.ashg.org/

Sociedad Británica de Medicina Genética

http://www.bsgm.org.uk/

Sociedad Europea de Genética Humana

http://www.eshg.org/

Sociedad de Genética Humana de Australasia

http://www.hgsa.org.au/

Red de Pruebas genéticas Reino Unido

http://ukgtn.nhs.uk/

Una organización de asesoramiento que proporciona soporte de puesta en marcha para el NHS; pruebas genéticas disponibles en los laboratorios del NHS se enumeran aquí

EDDNAL-European Directory de ADN Laboratorios de Diagnóstico

http://www.eddnal.com/

Un directorio de ámbito europeo - a veces muy útil para las solicitudes de prueba inusuales

Bases de datos clínicos

Londres Médica bases de datos en línea

http://www.fdna.com/london-medical-databases-online/

Londres médicos bases de datos se han asociado con Face2Gene para hacer las bases de datos disponibles en línea. Incluye la base de datos WinterBaraitser dismorfología, la Baraitser-Invierno Base de Datos de Neurogenética, y la base de datos de Londres oftálmico Genética.

Opción multiple preguntas

Puede haber más de una respuesta correcta por cada pregunta.

CAPITULO 2 : La base celular y molecular de la herencia

1. sustituciones de bases:

a. Puede dar lugar a mutaciones sin sentido

segundo. Puede afectar empalme

do. Siempre son patógenas

re. Puede afectar a la expresión génica

mi. El resultado de mutaciones de cambio

2. Transcripción:

a. Describe la producción de polipéptidos de la plantilla de mRNA

segundo. Se produce en el núcleo

do. Produce mRNA de hebra sencilla utilizando la cadena de ADN antisentido como una plantilla

re. Está regulada por factores de transcripción que se unen al 3 ' UTR

mi. precede 5 ' taponado y poliadenilación

3. El siguiente están directamente involucrados en la reparación del ADN:

a. glycosylases

segundo. ADN polimerasas

do. ligasas

re. empalme

mi. Los ribosomas

4. Durante la replicación del ADN:

a. ADN helicasa separa el ADN de doble hebra

segundo. ADN se sintetiza en una dirección

do. fragmentos de Okazaki se sintetizan

re. ADN se sintetizó de una manera conservadora

mi. El uracilo se inserta a emparejarse con adenina

CAPÍTULO 3 : División celular y cromosomas

1. La meiosis se diferencia de la mitosis de las siguientes maneras:

a. Las células hijas son haploides, diploides no

segundo. Meiosis se limita a los gametos y mitosis se produce sólo en las células somáticas

do. En la mitosis, sólo hay una división

re. Meiosis genera la diversidad genética

mi. La etapa profase de mitosis es un paso; en la meiosis I, hay cuatro etapas

2. Las anomalías cromosómicas detectadas de forma fiable mediante microscopía óptica incluyen:

a. trisomía

segundo. monosomía

do. translocación recíproca

re. deleción intersticial

mi. translocación robertsoniana

3. La hibridación fluorescente in situ usando wholechromosome (pintura) o sondas de locus específico permite la detección rutinaria de:

a. La amplificación génica

segundo. eliminación subtelomérico

do. trisomía

re. cromosomas marcadores supernumerarios

mi. translocación recíproca

4. Productos químicos utilizados en la preparación de cromosomas en metafase para el análisis por microscopía de luz incluyen:

a. La colchicina

segundo. fitohemaglutinina

do. Giemsa

re. quinacrina

mi. salina hipotónica

CAPÍTULO 4 : Encontrar la causa de enfermedades monogénicas mediante la identificación de genes de enfermedades

1. La clonación posicional utiliza:

a. bases de datos genéticos

segundo. El conocimiento de los genes ortólogos

do. Los pacientes con anomalías cromosómicas

re. Los genes candidatos seleccionados por el conocimiento biológico

mi. Los marcadores microsatélites

2. es probable que sea un gen asociado a la enfermedad si un gen candidato:

a. Una mutación de pérdida de función hace que el fenotipo

segundo. Un modelo animal con una mutación en el gen ortólogo tiene el mismo fenotipo

do. Múltiples mutaciones diferentes causan el fenotipo

re. El patrón de expresión del gen es consistente con el fenotipo

mi. Es un pseudogen

3. Logros del Proyecto del Genoma Humano incluyen:

a. Borrador de la secuencia publicada en 2000

segundo. Secuenciación terminado en 2003

do. Desarrollo de herramientas bioinformáticas

re. La identificación de todos los genes causantes de enfermedades

mi. Los estudios sobre cuestiones éticas, legales y sociales

CAPÍTULO 5 : Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades monogénicas

1. Las siguientes declaraciones se aplican a las enzimas de restricción:

a. Pueden generar fragmentos de ADN con extremos pegajosos "
segundo. Ellos son de origen viral
do. Se utilizan para detectar mutaciones puntuales
re. Se usan en la transferencia de Southern
mi. También se les llama exonucleasas de restricción

2. A continuación se describe la reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

a. Un tipo de clonación libre de células
segundo. Un proceso que utiliza una ADN polimerasa termolábil
do. Un método muy sensible de la amplificación de ADN que puede ser propenso a la contaminación
re. Una técnica que puede amplificar de manera rutinaria hasta 100 kb de ADN
mi. Un método de amplificación de genes que no requiere ningún conocimiento de la secuencia antes

3. Tipos de hibridación de ácidos nucleicos incluyen:

a. transferencia de Southern
segundo. microarrays
do. Western Blot
re. transferencia de Northern
mi. huella de ADN

CAPÍTULO 6 : Patrones de herencia

1. autosómica recesiva En cuanto a la herencia:

a. Las mujeres son más propensas a ser afectadas que los varones
segundo. Si ambos padres son portadores, el riesgo en la concepción de que cualquier niño puede ser un portador es de 3/4
do. Enfermedades siguiendo este patrón de herencia son más prevalentes en las sociedades donde los matrimonios entre primos son comunes
re. individuos por lo general sólo una sola generación ha afectado
mi. síndrome de Angelman sigue este patrón

2. Con respecto a la herencia ligada al cromosoma X:

a. La condición no se puede pasar de un padre afectado a su hijo
segundo. Cuando recesiva, un hombre afectado no verá la condición de sus hijos pero puede aparecer en sus nietos
do. Cuando dominante, las hembras son generalmente tan severamente afectadas que los hombres
re. Cuando dominante, existen las hembras suelen ser más afectadas que los varones afectados en una familia
mi. El riesgo de mosaicismo germinal no tiene por qué ser considerado

3. En la genética mitocondrial:

a. Heteroplasmy se refiere a la presencia de más de una mutación en la mitocondria
segundo. Los genes mitocondriales mutan con menos frecuencia que los genes nucleares
do. condiciones mitocondriales sólo afectan a los músculos y tejido nervioso
re. El riesgo de transmisión de una condición mitocondrial a la generación siguiente puede ser tan alta como 100%
mi. Las enfermedades mitocondriales tienen nada que ver con los genes nucleares

4. En cuanto a la terminología:

a. heterogeneidad Locus significa que la misma enfermedad puede ser causada por diferentes genes en diferentes cromosomas
segundo. Pseudo-dominio se refiere al riesgo para la descendencia cuando ambos padres tienen la misma condición de herencia dominante
do. Si una condición demuestra penetrancia reducida sus efectos fenotípicos pueden saltar generaciones
re. La expresión variable caracteriza enfermedades que demuestran anticipación
mi. Pleiotropía es simplemente un término más técnico para la expresión variable

5. En la herencia:

a. Una condición autosómica recesiva puede surgir de vez en cuando a través de la disomía uniparental
segundo. Los genes impresos pueden ser desenmascarados por disomía uniparental
do. herencia digénica es simplemente otra forma de referirse a disomía uniparental
re. Los factores hormonales pueden dar cuenta de las condiciones que demuestran la influencia del sexo
mi. La mayor parte del genoma humano está sujeto a la impronta

CAPÍTULO 7 : Población y Matemáticas Genética

1. Al aplicar el equilibrio de Hardy-Weinberg, se hacen las siguientes suposiciones:

a. La población es pequeña
segundo. No hay ninguna consanguinidad
do. Nuevas mutaciones no ocurren
re. No hay bebés nacen por inseminación artificial, donde el esperma de un donante se utiliza varias veces
mi. No hay una migración significativa de la población

2. Si la incidencia en la población de una enfermedad recesiva es de 1 en 10.000, la frecuencia de portadora en la población es:

a. 1 en 100
segundo. 1 en 200
do. 1 en 25
re. 1 en 50
mi. 1 en 500

3. ventaja Heterocigoto:

a. Puede conducir a una mayor incidencia de trastornos autosómicos dominantes
segundo. No quiere decir que la aptitud biológica se incrementa en el estado homocigoto
do. Puede explicar la distribución mundial de la enfermedad de células falciformes y la malaria
re. Puede conducir a la distorsión del equilibrio de Hardy-Weinberg
mi. Es muy poco probable que se remontan a un efecto fundador

4. loci polimórficos:

a. Se definen como aquellos loci en el que hay al menos dos alelos, cada una con frecuencias superiores a 10%
segundo. Han sido cruciales para descubrimientos de genes
do. Puede ser útil para determinar el estado genético de una persona en una familia
re. No tienen nada que ver con el cálculo de las puntuaciones LOD
mi. Por sí mismos no tener consecuencias para la enfermedad de origen genético

5. En la genética de poblaciones:

a. Para calcular la tasa de mutación de un trastorno, es necesario sólo para conocer la *biológico* *aptitud* Para el condición

segundo. Si el tratamiento médico puede mejorar la aptitud biológica, la frecuencia de una enfermedad autosómica dominante aumentará mucho más rápidamente que el de una condición autosómica recesiva

do. Incluso cuando se estudia un gran número de familias, la relación de segregación calculada para un trastorno no podría producir las figuras esperadas para un determinado patrón de herencia

re. el efecto fundador rara vez explican la alta frecuencia de los alelos en algunas cepas genéticas

mi. mapeo autozygosity es una estrategia útil para buscar el gen en cualquier condición autosómica recesiva

CAPÍTULO 8 : Cálculo del Riesgo

1. Probabilidades:

a. Una probabilidad de 0,5 es el mismo que un 50% de riesgo

segundo. La probabilidad de un evento nunca excede la unidad

do. En un embarazo de gemelos dicigóticos, la probabilidad de que los bebés serán del mismo sexo es igual a 0,5

re. teorema de Bayes tiene en cuenta tanto la probabilidad anterior y la información condicional

mi. En una condición autosómica dominante, una penetrancia de 0,7 significa que el 30% de heterocigotos no se manifestará el trastorno

2. Para una condición autosómica recesiva, la posibilidad de que el primo hermano de un individuo afectado es un vehículo es:

a. 1 en 8

segundo. 1 en 2

do. 1 en 4

re. 1 en 10

mi. 1 en 6

3. En la herencia recesiva ligada a X:

a. Los hijos de una mujer portadora tienen una probabilidad de 1 en 4 de ser afectados

segundo. La madre de un varón afectado es un portador obligado

do. El riesgo de mosaicismo gonadal en distrofia muscular de Duchenne puede ser tan alta como 15%

re. Para una mujer que tiene un hijo afectado, su oportunidad de ser portador se reduce si ella pasa a tener tres hijos no afectados

mi. Un maniquí consultand refiere a un individuo en un pedigrí que se pasa por alto cuando se trata de calcular el riesgo

4. En la herencia autosómica recesiva, el riesgo portadora para el sobrino de un individuo afectado, nacido a hermano sano de la persona afectada, es:

a. 1 en 2

segundo. 1 en 4

do. 2 en 3

re. 1 en 3

mi. 1 en 6

5. Riesgo modificadores de la información:

a. En el cálculo del riesgo, la información condicional puede incluir datos de ADN negativos

segundo. En retraso en la aparición de una enfermedad de herencia dominante, cálculo del riesgo requiere datos heterocigoto expresión clínica

do. El cálculo de los odds ratios no requiere información acerca de probabilidades previas

re. riesgos empíricos derivados de estudios epidemiológicos tienen aplicación limitada a una situación particular

mi. Al utilizar datos de marcadores de ADN para predecir el riesgo, la fracción de recombinación en realidad no importa

CAPÍTULO 9 : Genética del desarrollo

1. En el desarrollo, *HOX* genes:

a. Funcionan como factores de transcripción

segundo. Cuando mutado se han demostrado que se asocia con muchos síndromes de malformaciones

do. Mostrar estructuras muy divergentes través de diferentes especies

re. Son funcionalmente redundantes en la vida postnatal

mi. Individualmente puede ser importante en el desarrollo normal de muy diferentes sistemas del organismo

2. En el embrión y el feto:

a. La gastrulación es el proceso que conduce a la formación del embrión temprano de 16 células 3 días después de la fertilización

segundo. Organogénesis tiene lugar en la gestación de entre 8 y 12 semanas

do. La señalización Notch y Sonic hedgehog vías son importantes para asegurar el desarrollo normal en diversos órganos y tejidos

re. forma somitas en una dirección caudo-rostral del mesodermo presomitic

mi. *TBX* genes parecen ser cruciales para extremidad normal desarrollo

3. En cuanto a las vías y los procesos de desarrollo:

a. En el desarrollo de mamíferos, la mordaza se forma a partir del segundo arco faríngeo

segundo. arterias de los arcos faríngeos en última instancia, se convierten en los grandes vasos alrededor del corazón

do. *TBX1* es un gen clave en los defectos asociados con síndrome de DiGeorge

re. La acondroplasia puede ser causada por una amplia variedad de mutaciones en el *FGFR3* gene

mi. La pérdida de función de las mutaciones y mutaciones con ganancia de función suele causar defectos similares

4. En cuanto al cromosoma X:

a. En la mayoría de los machos fenotípicos con un cariotipo de 46, XX, la *SRY* gen está presente y que se encuentra en uno de los cromosomas X

segundo. En lionización o X-inactivación del cromosoma, todos los genes de un cromosoma X se desconectan

do. Como resultado de lyonización, todas las mujeres son mosaicos cromosoma X

re. el desarrollo del feto masculino depende únicamente de la *SRY* funcionamiento gen normalmente

mi. inactivación del cromosoma X puede estar ligado de alguna manera al proceso de hermanamiento monocigóticos

5. Los factores de transcripción:

a. Son secuencias de ARN que interfieren con la traducción en los ribosomas

segundo. Su única función es la de desactivar genes en el desarrollo

do. Cuando mutado en *Drosophila* segmentos de cuerpo pueden estar completamente reorganizado

re. no están involucrados en defectos de lateralidad

mi. Incluir genes que tienen un motivo dedo de zinc

CAPÍTULO 10 : Enfermedad común, poligénica y multifactorial Genética

1. En relación con el autismo:

a. Lo mejor es clasificado como un error innato del metabolismo

segundo. La tasa de concordancia en los gemelos dicigóticos es de aproximadamente 50%

do. El síndrome X frágil es una de las principales causas

re. El riesgo para los hermanos de una persona afectada es de aproximadamente 5%

mi. Las niñas son más frecuentemente afectadas que los niños

2. El análisis de ligamiento es más difícil en condiciones multifactoriales que en trastornos monogénicos porque:

a. Variantes en más de un gen pueden contribuir al desorden

segundo. El número de personas afectadas dentro de una familia es probable que sea menos de un trastorno de un solo gen

do. El modo de herencia es generalmente incierto

re. Algunos trastornos multifactoriales es probable que tengan más de una etiología

mi. Muchas condiciones multifactoriales tienen una edad tardía de inicio

3. Los estudios de asociación:

a. Puede dar resultados falsos positivos debido a la estratificación de la población

segundo. Incluir la prueba de desequilibrio de transmisión (TDT)

do. estudios de asociación positivos deben ser replicados

re. Se utilizan para mapear los genes en los trastornos multifactoriales

mi. Requerir grupos de pacientes control y estrechamente emparejado

4. variantes en genes que confieren susceptibilidad a la diabetes tipo 2 (DM2) se han encontrado:

a. Por análisis de ligamiento utilizando pares de hermanos afectados

segundo. El uso de modelos animales

do. Por los estudios de genes candidatos de subtipos monogénicas de la diabetes

re. A través del estudio de los candidatos biológicos

mi. En poblaciones aisladas

5. Las variantes en el *NOD2 / CARD15* gene:

a. Están asociados con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

segundo. Puede resultar en un aumento del riesgo 40 veces mayor de enfermedad

do. Se identificaron después del gen fue mapeado en el cromosoma 16p12 por clonación posicional

re. Ha dado lugar a nuevas terapias

mi. Son muy poco frecuentes en la población general

CAPÍTULO 11 : La detección de enfermedad genética

1.

a. estudios de X-inactivación proporcionan un medio útil para la identificación de mujeres portadoras de algunos trastornos ligados a X

segundo. signos clínicos fiables para detectar la mayoría de los portadores de trastornos ligados al cromosoma X se carece

do. variantes de la secuencia de ADN son útiles en la detección específica siempre y cuando no son polimórficos

re. La prueba de audición normalmente comienza a los 12 meses de edad

mi. A los efectos de miembros de la familia de cribado, deberían aprovecharse las oportunidades para la banca de ADN a partir de los probandos con condiciones letales

2.

a. Los pacientes con esclerosis tuberosa presintomático siempre tienen una erupción facial característico

segundo. Siempre es posible diagnosticar la neurofibromatosis tipo 1 la edad de 2 años, ya que es una condición totalmente penetrante

do. Las pruebas bioquímicas no deben ser considerados como pruebas genéticas de diagnóstico

re. La resonancia magnética de la columna vertebral lumbar puede ser útil en el diagnóstico de síndrome de Marfan

mi. las pruebas genéticas predictivas siempre debe ser realizada por el análisis de genes directa

3.

a. los programas de cribado de población se deben hacer cumplir la ley

segundo. los programas de cribado de población deben ser ofrecidos si algún tipo de tratamiento o prevención está disponible

do. La sensibilidad de una prueba se refiere a la medida en que la prueba detecta los individuos sólo afectados

re. El valor predictivo positivo de una prueba de detección se refiere a la proporción de pruebas positivas que son verdaderos positivos

mi. Si no existe un tratamiento eficaz para una condición de inicio tardío, las pruebas genéticas predictivas debe realizarse con gran cuidado

4.

a. Un alto porcentaje de personas que se someten a la prueba de portador no puede recordar su resultado adecuadamente

segundo. detección de portadores de fibrosis quística es el programa más útil entre grecochipriotas

do. La posibilidad de una prueba de selección que lleva a la discriminación laboral no es una preocupación importante

re. El cribado neonatal para la distrofia muscular de Duchenne mejora la esperanza de vida

mi. El cribado neonatal para la fibrosis quística es una prueba basada en el ADN

5.

a. el cribado neonatal de la hemocromatosis, el gen mutado más común en las poblaciones europeas, es un programa administrado a nivel nacional en el Reino Unido

segundo. La proyección presintomático de niños para adultonset enfermedad genética es una decisión tomada por los padres

do. El cribado neonatal de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito son los programas de cribado de más larga duración

re. La detección de MCAD (de cadena media acil-CoA deshidrogenasa) deficiencia es parte del programa de cribado mancha de sangre recién nacido

mi. registros genéticos son principalmente para la investigación

CAPÍTULO 12 : Hemoglobina y las hemoglobinopatías

1. Para los diferentes hemoglobinas:

a. La cadena de hemoglobina fetal, γ, difiere notablemente de la adulto β cadena

segundo. Las cadenas de Hb, α, β, y γ siendo todos fijados a lo largo la vida fetal

do. En α- talasemia, hay demasiados α cadenas

re. Hb Barts es una forma de β- talasemia

mi. Los portadores de β- talasemia con frecuencia sufren de síntoma la anemia tomatic

2. En cuanto a la enfermedad de células falciformes:

a. El efecto falciforme de los glóbulos rojos es el resultado de anormal unión de la Hb con la membrana de glóbulos rojos

segundo. trombosis potencialmente mortales pueden ocurrir

do. HbS difiere de HbA normal mediante una sola sustitución de amino-ácido

re. infarto esplénico puede ocurrir, pero esto tiene poca importancia clínica

mi. Punto (missense) mutaciones son la causa usual de anormal Hb en los trastornos de la formación de células falciformes

3. En cuanto a las variantes de hemoglobina:

a. Muchas variantes de Hb son inofensivos

segundo. Los tipos de mutaciones que ocurren en las hemoglobinopatías son muy limitadas

do. En las talasemias, hipoplasia de la médula ósea se produce

re. En el talasemias, Hb anormal demuestra la afinidad de oxígeno

mi. En algunos talasemias, se produce el aumento de la hemólisis de glóbulos rojos

4. En cuanto a las hemoglobinas durante la vida:

a. La persistencia de la Hb fetal hasta la edad adulta es un trastorno adquirido

segundo. A lo largo de la vida fetal, es el hígado que produce la mayor parte de la Hb del cuerpo

do. La médula ósea no está involucrado en la producción de Hb antes del nacimiento

re. El hígado continúa produciendo Hb en el segundo año de vida postnatal

mi. La persistencia de la Hb fetal hasta la edad adulta es una condición benigna

CAPÍTULO 13 : Inmunogenética

1. En relación con el complemento:

a. La cascada del complemento puede ser activado sólo por la unión del anticuerpo y el antígeno

segundo. deficiencia de C1-inhibidor puede resultar en la activación del complemento por la vía clásica

do. los niveles de C3 se reducen en edema angioneurótico hereditario

re. Complemento ayuda directa en el ataque contra microorganismos

mi. Complemento se encuentra principalmente en la matriz intracelular

2. En la inmunología:

a. La molécula de inmunoglobulina se compone de seis cadenas polipeptídicas

segundo. Los genes para las diversas cadenas de inmunoglobulina ligera y pesada se encuentran próximos entre sí en el genoma humano

do. Los parientes cercanos son los mejores donantes de órganos, ya que es probable que comparten los mismos haplotipos del complemento

re. El ADN que codifica el κ cadena ligera contiene cuatro dis- regiones tinct

mi. La diversidad de receptor de antígeno de superficie de células T se puede comparar con el proceso de inmunoglobulina diversidad

3. En la inmunidad y la enfermedad inmunológica:

a. la movilidad transplacentaria de anticuerpos materna da protección para bebés aproximadamente 12 meses

segundo. Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma x (SCID) comprende alrededor de 5% a 10% del total de SCID

do. SCID, a pesar de su nombre, No es siempre una severa condición

re. Siempre hay una anormalidad de las células T en las diferentes formas de SCID

mi. La enfermedad granulomatosa crónica (CGD) es un trastorno de la inmunidad humoral

4. En las condiciones inmunológicas comunes:

a. DiGeorge / sedla do síndrome ková es un trastorno primario de función inmune

segundo. infecciones bacterianas oportunistas graves son poco frecuentes en el síndrome de DiGeorge

do. diagnóstico prenatal genético es posible que la inmunodeficiencia variable común

re. trastornos autoinmunes siguen herencia autosómica dominante

mi. La investigación de la función inmune debe ser considerado en cualquier niño con retraso en el desarrollo

CAPÍTULO 14 : La genética del cáncer ... y Genética del Cáncer

1. En relación con los mecanismos genéticos que conducen al cáncer:

a. translocaciones cromosómicas pueden conducir a cáncer a través de modificación de la actividad oncogén

segundo. Oncogenes son la forma más común de genes que predisponen a síndromes de cáncer hereditario

do. apoptosis defectuosa puede conducir a la tumorigénesis

re. La pérdida de heterocigosidad (LOH) es otro término para un evento mutacional en un oncogén

mi. Una mutación en el *APC* gen es suficiente para causar cáncer colonrectal

2. En los síndromes de cáncer familiar (1):

a. La hipótesis de dos hits predijo que un tumor se desarrollaría cuando están mutados ambas copias de un gen crítico

segundo. *TP53* Las mutaciones se encuentran sólo en Li-Fraumeni síndrome

do. los *JUBILADO* proto-oncogen está implicado en todas las formas de neoplasia endocrina múltiple (MEN)

re. Los individuos con poliposis adenomatosa familiar (FAP) deben tener proyección del tracto gastrointestinal superior

mi. El cáncer de endometrio es una característica del síndrome de Lynch

3. En los síndromes de cáncer familiar (2):

a. El cáncer de tiroides es un riesgo en el síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

segundo. Los hombres con una mutación en la línea germinal *BRCA2* están en mayor riesgo de cáncer de próstata

do. La base genética de todos los cánceres de mama familiar está bien establecido

re. cáncer de mama familiar suele ser totalmente penetrante

mi. Para los hombres con cáncer de próstata, 3% de los familiares de primer grado varones se ven afectados de manera similar

4. En los síndromes de cáncer familiar (3):

a. Meduloblastoma es un tumor común en la enfermedad de von HippelLindau (VHL)

segundo. Feocromocitoma se ve con frecuencia en el síndrome de Gorlin

do. Existe un riesgo de cáncer de ovario en el síndrome de Peutz-Jeghers y síndrome de Lynch

re. Las manifestaciones cutáneas ocurren en el síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Gorlin y síndrome de Lynch

mi. En dos tercios de los casos de síndrome de Lynch el gen de predisposición es desconocida

5. En la prevención del cáncer y la detección:

a. Se recomienda el cribado de cáncer renal en la BVS

segundo. La mamografía detecta el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con mayor facilidad que las mujeres posmenopáusicas

do. La detección de retinoblastoma debe comenzar en el segundo año de vida

re. La colonoscopia de cribado está indicado sólo cuando se cumplen los criterios de Ámsterdam en los familiares con cáncer colorrectal

mi. cirugía preventiva está muy indicado en la PAF y las mujeres positivas para *BRCA1* mutaciones

CAPÍTULO 15 : La farmacogenética, la medicina personalizada y el Tratamiento de las enfermedades genéticas

1. medicamentos tiopurina utilizados para tratar la leucemia:

a. Incluir 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y azatioprina

segundo. También se utilizan para suprimir el sistema inmunológico

do. Puede ser tóxico en 1% a 2% de los pacientes

re. Puede tener graves efectos secundarios

mi. Son metabolizados por la tiopurina metiltransferasa (TPMT)

2. Las enzimas del hígado que muestran la variación genética de la expresión y por lo tanto influyen en la respuesta a fármacos incluyen:

a. UDP-glucuronosyltransferase

segundo. O-acetiltransferasa

do. alcohol deshidrogenasa

re. CYP2D6

mi. CYP2C9

3. Ejemplos de enfermedades en las que el tratamiento puede ser influenciado por la farmacogenética incluyen:

a. la diabetes de aparición de madurez de los jóvenes (MODY), la glucoquinasa subtipo

segundo. la diabetes de aparición de madurez de los jóvenes (MODY), subtipo HNF-1 α

do. la infección por VIH

re. Epilepsia

mi. Tuberculosis

4. Los métodos utilizados actualmente para tratar la enfermedad genética incluyen:

a. la terapia génica de células germinales

segundo. trasplante de células madre

do. Enzyme / reemplazo de proteínas

re. Restricción dietética

mi. En la reparación in situ de mutaciones por el mecanismo de reparación del ADN celular

5. La terapia génica puede ser entregado por:

a. Los liposomas

segundo. Los virus adenoasociados

do. Los oligonucleótidos antisentido

re. Los lentivirus

mi. La inyección de ADN plásmido

6. La terapia génica se ha utilizado con éxito para tratar a los pacientes con las siguientes enfermedades:

a. Fibrosis quística

segundo. Inmunodeficiencia combinada severa (XL-SCID)

do. Enfermedad de célula falciforme

re. Hemofilia

mi. deficiencia de adenosina deaminasa

7. métodos de terapia génica potencial para el cáncer incluyen:

a. La inhibición de las proteínas de fusión

segundo. La estimulación del sistema inmune

do. El aumento de expresión de los factores angiogénicos

re. la interferencia de ARN

mi. Los oligonucleótidos antisentido

CAPÍTULO 16 : Anomalías Congénitas, dismórfico síndromes y problemas de aprendizaje

1.

a. Aproximadamente el 5% de todas las muertes infantiles se deben a anomalías congénitas

segundo. Al menos la mitad de todos los abortos involuntarios espontáneos tener una base genética

do. Una anomalía congénita mayor afecta aproximadamente a un bebé recién nacido en cada 200

re. talipes posicional es un ejemplo de una interrupción en el desarrollo intrauterino normales

mi. Múltiples anomalías son a veces el resultado de una secuencia

2.

a. El síndrome de Down con más precisión debe ser denominado "asociación de Down

segundo. síndrome de Sotos, al igual que con el síndrome de Down, se debe a una anomalía cromosómica

do. La espina bífida afecta aproximadamente al dos por 1.000 nacimientos

re. enfermedad renal poliquística infantil es un ejemplo de una condición con diferentes patrones de herencia

mi. Holoprosencefalia es un ejemplo de una condición con diferentes patrones de herencia

3.

a. embriopatía La talidomida es un ejemplo de una interrupción en el desarrollo intrauterino normales

segundo. Talipes pueden ser una consecuencia de la agenesia renal

do. defectos de las extremidades no son una característica del síndrome de valproato fetal

re. defectos simétricos tienden a aparecer en una displasia

mi. Los defectos de nacimiento son inexplicables en 10% de los casos

4. En relación a las influencias maternas en el desarrollo fetal:

a. La infección congénita podría conducir a alguien que es ciega y sorda

segundo. La mitad del trimestre es el momento más peligroso para un feto que se expone a una infección materna

do. defectos del cuerpo vertebral puede ser una consecuencia de la diabetes mellitus mal tratado en el primer trimestre

re. Un polimorfismo en la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR)* gen siempre se asocia con un mayor riesgo de defectos del tubo neural

mi. La estenosis pulmonar es una característica del síndrome de Noonan y la rubéola congénita

5. En condiciones que son a menudo no mendeliano

a. Hendido labio-paladar ocurre con más frecuencia de 1 de cada 1000 nacimientos

segundo. Asociaciones generalmente tienen un alto riesgo de recurrencia

do. El riesgo de recurrencia de una enfermedad multifactorial por lo general se puede determinar observando pedigrí de la familia del paciente

re. Una causa de holoprosencefalia es un defecto metabólico

mi. La cardiopatía congénita afecta a 1 de cada 1.000 bebés

CAPÍTULO 17 : Trastornos de los Cromosomas

1. En relación con las aneuploidías:

a. El número de cromosomas en los seres humanos fue descubierto después de la estructura del ADN

segundo. El cariotipo síndrome de Turner es la única anomalía cromosómica más común en espontánea abortos

do. La tasa de aborto involuntario en el síndrome de Down es similar a la tasa en los fetos y cariotipos normales

re. La mayoría de los bebés con síndrome de Down nacen de madres que tienen menos de 30 años de edad

mi. Todos los niños con síndrome de Down tienen que ir a la escuela especial

2. En relación con trastornos cromosómicos comunes:

a. La esperanza de vida de los niños con trisomía 18 (síndrome de Edwards) es alrededor de 2 años

segundo. 47, XYY son fértiles

do. El origen del síndrome de Turner (45, X) puede ser en la meiosis paterna

re. Todas las personas con síndrome de Angelman tienen una deleción en el cromosoma 15q detectado por el análisis de microarrays-CGH

mi. El síndrome de DiGeorge de recombinación homóloga desalineados entre grupos de genes de la repetición de flanqueo

3. En condiciones de microdeleción:

a. problemas vasculares prematuros se producen en adultos con síndrome de Williams

segundo. La cardiopatía congénita es una característica del síndrome de Prader-Willi y Smith Magenis

do. El locus tumor de Wilms está en el cromosoma 13

re. Aniridia puede ser causado por cualquiera de una mutación genética o una microdeleción cromosoma

mi. El comportamiento de un niño puede ayudar a hacer un diagnóstico de un síndrome de malformación

4.

a. El síndrome de Klinefelter afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 varones nacidos vivos

segundo. Las dificultades de aprendizaje son comunes en el síndrome de Klinefelter

do. mosaicismo cromosoma se ve comúnmente en el síndrome de Turner

re. Las mujeres con un cariotipo 47, XXX son infértiles

mi. síndromes de ruptura cromosómica pueden causar cáncer

5.

a. En el síndrome de X frágil, la repetición de triplete no cambia de tamaño significativamente cuando se pasa de padre a hija

segundo. síndrome X frágil es un único, bien definido, condición

do. Las niñas con hernia inguinal bilateral deberían haber probado sus cromosomas

re. cariotipo normal es una buena manera de diagnosticar el síndrome del cromosoma X frágil en niñas

mi. Análisis de microarrays-CGH detectará desequilibrios genéticos en aproximadamente 50% de niños con trastornos del neurodesarrollo

CAPÍTULO 18 : Errores innatos del metabolismo

1. En la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH):

a. Las hembras pueden mostrar virilización y ambiguas genitales

segundo. Los machos pueden mostrar undermasculinization y ambiguas genitales

do. La deficiencia de mineralocorticoides puede ser mortal

re. se requiere un tratamiento durante la infancia, pero no por lo general en la vida adulta

mi. En las mujeres afectadas, la fertilidad es, básicamente, no afectado

2. La fenilcetonuria:

a. Es la única causa de un nivel elevado de fenilalanina en el período neonatal

segundo. Requiere tratamiento de por vida

do. Es una de las causas de la epilepsia y el eczema

re. Los resultados en niveles reducidos de melanina

mi. Es parte de la misma vía que la producción de colesterol

3. La hepatomegalia es una característica importante de:

a. El síndrome de Hurler

segundo. trastornos de almacenamiento de glucógeno

do. Las anormalidades del metabolismo de la porfirina

re. Enfermedad de Niemann-Pick

mi. galactosemia

4. En cuanto a los trastornos mitocondriales:

a. Todos siguen la herencia matrilineal

segundo. pigmentación de la retina y la diabetes pueden ser ambas características

do. Hay menos de 50 productos génicos del genoma mitocondrial

re. enfermedad de Leigh siempre es causada por la misma mutación puntual

mi. El gen para el síndrome de Barth se conoce, pero la ruta metabólica es incierto

5. En cuanto a las condiciones metabólicas:

a. Los ácidos de ciclo carnitina y grasos de cadena larga están vinculados

segundo. Un único punto de mutación explica la mayoría de los casos de MCAD (de cadena media acil-CoA deshidrogenasa) deficiencia

do. trastornos peroxisomales incluyen la enfermedad de Menkes y la enfermedad de Wilson

re. Los errores congénitos del metabolismo pueden presentar hipotonía y acidosis solo

mi. Los rayos X son de ningún valor en la fabricación de un diagnóstico de errores innatos del metabolismo

CAPÍTULO 19 : Trastornos Mainstream monogénicas

1. Enfermedad de Huntington:

a. En la enfermedad de Huntington (EH), es más probable si el gen se transmite de una madre afectada una edad más temprana de inicio en la descendencia en lugar de un padre afectado

segundo. En HD, los homocigotos para la mutación no más afectados que los que son heterocigóticos son

do. Desde la aparición de la EH, la duración media de la enfermedad hasta que un evento terminal es de 35 años

re. En HD, no penetrancia de la enfermedad puede estar asociada con una baja de repetición de triplete alelos anormales

mi. El deterioro cognitivo y la demencia son los primeros síntomas características de alta definición

2. La distrofia miotónica:

a. El insomnio es una característica de la distrofia miotónica

segundo. La distrofia miotónica es una causa de hipertonía neonatal

do. Los efectos clínicos de la distrofia miotónica están mediadas a través de RNA

re. defectos de conducción cardíaca son una característica de la distrofia y de iones canalopatías miotónicos

mi. En la distrofia miotónica tipo 2, como en la distrofia miotónica tipo 1, la enfermedad es causada principalmente por la expansión de una secuencia de trinucleótido ADN repitiendo

3.

a. En la fibrosis quística la mutación R117H es la más común en el norte de Europa

segundo. En el *CFTR* gen un polimorfismo intragenic modificar afecta el fenotipo

do. cardiomiopatías hipertróficas son sobre todo debido a mutaciones en los genes canalopatía ion

re. Muchos distrofias musculares heredadas diferentes se pueden vincular al complejo que incluye la distrofina (mutados en Duchenne y Becker distrofias musculares)

mi. dificultades de aprendizaje son parte de la atrofia muscular espinal

4.

a. fibrosis quística y la hemofilia son candidatos improbables para la terapia génica

segundo. Un lapso anormal: cociente de la altura por sí sola es una característica importante del síndrome de Marfan

do. neurofibromatosis tipo 1 (NF1) a menudo 'salta generaciones

re. La escoliosis puede ser una característica de ambos síndrome de Marfan y NF1

mi. Las cataratas pueden ser una característica de la NF1, pero no de la NF2

5. En condiciones neuromusculares:

a. NHSM tipos I y II se refieren a una clasificación genética

segundo. NHSM puede seguir todos los principales patrones de herencia

do. Es la vaina de los nervios, en lugar del nervio sí mismo, que se altera en la forma más común de HMSN

re. Estimación del nivel de nivel de creatina quinasa y el factor VIII es bueno para la identificación de portadores de distrofia Duchenne y la hemofilia, respectivamente

mi. El síndrome de Brugada es una de las variedades de atrofia muscular espinal

CAPÍTULO 20 : Pruebas prenatales y Genética Reproductiva

1. En las pruebas prenatales:

a. La amniocentesis es ser practicados habitualmente, cada vez más temprano en el embarazo

segundo. Las células cultivadas a partir de amniocentesis se originan puramente de la piel fetal

do. CVS es un procedimiento seguro en la gestación de 9 semanas

re. El cariotipo a partir de tejido de vellosidades coriónicas siempre será un fiel reflejo del cariotipo en el feto

mi. la exploración de anomalías fetales mediante ecografía es fiable a 15 semanas de gestación

2. En cuanto a los marcadores prenatales:

a. En los embarazos con síndrome de Down, suero materno niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG) por lo general se levantó

segundo. En los embarazos con síndrome de Down, suero materno α- fetoproteína (α FP) de concentración se reduce habitualmente

do. En la trisomía 18 embarazos, los marcadores séricos maternos se comportan de la misma manera que en los embarazos con síndrome de Down

re. Alrededor del 95% de los embarazos con síndrome de Down son recogidos mediante la determinación de la edad materna, el suero α FP y hCG niveles, y la translucencia nucal

mi. embarazo de gemelos es una de las causas del aumento de suero materno α los niveles de PF

3.

a. La precisión de la determinación del sexo fetal mediante la prueba prenatal no invasiva sobre el ADN fetal libre de células en la circulación materna es menor que 90%

segundo. trastornos de los cromosomas son la causa principal de la translucencia nucal anormal

do. intestino fetal ecogénica en la ecografía es un factor de riesgo para la fibrosis quística

re. Para una pareja que ha tenido un hijo con síndrome de Down, el riesgo en el siguiente embarazo no suele ser mucho mayor

mi. cromosomas marcadores familiares no suelen ser clínicamente significativa

4. En la reproducción asistida:

a. inseminación artificial es un procedimiento que no requiere una licencia de la HFEA

segundo. Subrogación es ilegal en el Reino Unido

do. Para el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), la fertilización del huevo se consigue por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

re. La tasa de éxito de un solo ciclo de FIV, en términos de llevarse a casa un bebé, es del 50%

mi. El mayor grupo de enfermedades que se está probando en PGD es condiciones de un solo gen

5.

a. Existe un mayor riesgo de enfermedades genéticas en los padres de los niños concebidos mediante ICSI

segundo. El esperma de un donante puede utilizarse hasta 25 veces

do. Los niños concebidos por inseminación artificial tienen derecho a toda la información que los niños adoptados por sus padres biológicos

re. diagnóstico prenatal no invasiva sobre el ADN fetal libre de células en la circulación materna se establece en reemplazar todas las otras formas de pruebas prenatales y el cribado

mi. La infertilidad afecta a alrededor de 1 en 20 parejas

CAPÍTULO 21 : Asesoramiento genetico

1.

a. El individuo que busca asesoramiento genético es el probando

segundo. La retinitis pigmentosa sigue principalmente un patrón de herencia

do. El asesoramiento genético es todo acerca de los riesgos de recurrencia

re. la propia opinión del consejero acerca de una elección difícil siempre es útil

mi. Una buena orientación no debe medirse por la capacidad del paciente para recordar los riesgos genéticos

2.

a. asociaciones entre primos hermanos son 10 veces más propensas a tener bebés con anomalías congénitas que la población general

segundo. En promedio, un abuelo y su nieto cuota de 1/4 de sus genes

do. Las relaciones incestuosas casi siempre resultan en graves dificultades de aprendizaje en la descendencia

re. Consanguinidad debe considerarse como extremadamente anormal

mi. Consanguinidad se refiere exclusivamente a los matrimonios de primos / asociaciones

3.

a. Los trastornos genéticos son accidentes de la naturaleza, por lo que los sentimientos de culpa son raros

segundo. asesoramiento genético clara cambia las decisiones reproductivas de los pacientes en prácticamente todos los casos

do. La posibilidad de primos hermanos tienen su primer hijo afectado con un trastorno autosómico recesivo debido a un gen deletéreo heredado de un abuelo es de 1 en 32

re. Mucho más pruebas genéticas de niños para la adopción se lleva a cabo para que los niños criados por sus padres biológicos

mi. grupos de apoyo a pacientes tienen poco valor dado que la genética médica moderna es tan complejo técnicamente

Preguntas basado en casos

CAPÍTULO 6 : Patrones de herencia

Caso 1

Un hombre de 34 años de edad, ha desarrollado la espasticidad de las piernas en los últimos años y su familia ha observado algunos problemas de memoria y alteración en el comportamiento. Tiene reflejos periféricos muy enérgicas. Se le ve con su madre en la clínica genética y ella se encuentra que tiene reflejos periféricos significativamente a paso ligero en el examen, pero no tiene problemas de salud. Resulta que su propio padre puede haber tenido problemas similares a la de su hijo cuando era un adulto joven, pero murió en un accidente de tráfico 25 años de edad.

1. ¿Qué patrones de herencia deben tenerse en cuenta en este escenario?

2. ¿Qué posibilidades de diagnóstico se debe considerar?

caso 2

Un par asistir para el asesoramiento genético antes de comenzar una familia. Ambos **tienen una pérdida auditiva neurosensorial congénita moderadamente grave; *él* es la única persona afectada en su familia, con una hermana que tiene una audición normal, y *ella* tiene** dos hermanos, incluyendo un hermano con un diagnóstico sordera similar y no hay otros miembros de la familia afectados.

1. ¿Qué otra información podría ser útil antes de discutir los posibles riesgos genéticos?

2. Si todas las indagaciones e investigaciones adicionales son normales, lo que los patrones de herencia, y por lo tanto los riesgos para la futura descendencia, deben ser considerados?

caso 3

Una pareja tiene un niño que sufre una serie de fracturas óseas durante la primera infancia después de un trauma menor y se le dice que esto es probablemente una forma leve de osteogénesis imperfecta. Los padres no sufren fracturas de la infancia a sí mismos, y cuando tienen otro niño que también desarrolla fracturas se les dice la herencia es autosómica recesiva. Esto incluye una explicación de que los niños afectados serían muy poco probable que han afectado a la descendencia a sí mismos en el futuro.

1. ¿Es la información dada a los padres correcta?

2. Si no es así, ¿cuál es el patrón más probable de la herencia y la explicación de la recurrencia entre hermanos de fracturas?

CAPÍTULO 7 : Población y Matemáticas Genética

Caso 1

La incidencia de una determinada enfermedad autosómica recesiva en la población A está bien establecida en aproximadamente 1 en 10.000, mientras que en la población B la incidencia de la misma trastorno es mucho más alta en aproximadamente 1 en 900. Un hombre de grupo de población A y una mujer de grupo de la población B están planeando casarse y formar una familia. Consciente de la relativamente alta incidencia de la enfermedad en la población B, buscan el consejo genético.

1. ¿Qué pregunta esencial hay que preguntarse de cada individuo?

2. ¿Cuál es el riesgo del trastorno que se presenta en su primer embarazo, basada en la aplicación del equilibrio de Hardy-Weinberg?

caso 2

Neurofibromatosis tipo 1 es una condición relativamente común mendeliana. En una encuesta de población de 50.000 personas en una ciudad, se identificaron 12 casos, de los cuales 8 pertenecen todos a una gran familia afectada.

1. Sobre la base de estas cifras, ¿cuál es la tasa de mutación en el gen neurofibromina?

2. Nombre algunas limitaciones a la validez del cálculo de la tasa de mutación de una encuesta como esta.

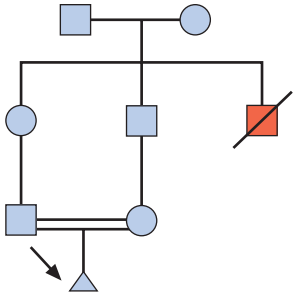
CAPÍTULO 8 : Cálculo del Riesgo

Caso 1

En el árbol genealógico se muestra a continuación, dos primos se han casado y me gustaría formar una familia. Sin embargo, su tío murió hace muchos años a partir de síndrome de Hurler, una de las mucopolisacaridosis, un error innato del metabolismo después de herencia autosómica recesiva. No hay muestras de tejido están disponibles para estudios genéticos.

1. ¿Cuál es el riesgo de que el primer hijo de la pareja se verá afectado por el síndrome de Hurler?

2. ¿Puede la pareja se ofrecerá algo más que una cifra de riesgo?



caso 2

Una mujer tiene un hermano y un tío materno afectadas por la hemofilia A. Ella misma ha tenido dos hijos no afectados y que le gustaría tener más hijos. Ella se refirió a una clínica de genética para discutir los riesgos y las opciones.

1. puramente sobre la base de la información proporcionada, lo que es portadora del riesgo de la mujer para la hemofilia A?

2. Se puede hacer algo para modificar su riesgo?

CAPÍTULO 9 : Genética del desarrollo

Caso 1

Un niño de 2 años de edad, se hace referencia a los genetistas a causa de un gran circunferencia de la cabeza por encima del percentil 97 o, a pesar de que está creciendo paralela a las líneas centil. Los padres les gustaría tener otro hijo y están preguntando por el riesgo de recurrencia. Los ventrículos cerebrales están dilatadas y no ha habido mucha discusión con los neurocirujanos sobre la posible derivación ventrículo-peritoneal. Al tomar posesión de una historia familiar completa, se observa que las abuela paterna está siendo revisada por dermatólogos para lesiones de la piel, algunos de los cuales han sido retirados, y una tío paterno ha tenido algunos quistes dientes extraídos por un dentista hospital.

1. *¿Existe un diagnóstico que abarca las diversas características de los diferentes miembros de la familia?*
2. *¿Cuáles son las investigaciones que sería apropiado para el padre del niño, y cuál es la respuesta a la pregunta de la pareja sobre el riesgo de recurrencia?*

caso 2

En la ecografía prenatal en 20 semanas de gestación el feto parece tener un pecho estrecho con las costillas cortas, cambios quísticos en un riñón, y posiblemente un dedo extra en ambas manos. Los padres niegan la consanguinidad, pero quieren mayor cantidad de información posible sobre el diagnóstico y el pronóstico.

1. *¿Qué grupo de trastornos se debe considerar con estos hallazgos ecográficos, y qué patrón de herencia es lo que normalmente sigue?*
2. *¿Qué anomalías adicional podría el aspecto ultrasonographer para ayudar a proporcionar más información sobre el pronóstico?*

caso 3

Una niña de 4 años de edad, es llevado a un pediatra debido a las dificultades de comportamiento, incluyendo problemas con el control de esfínteres. El pediatra decide poner a prueba los cromosomas del niño por microarray CGH porque ha visto anteriormente un caso de
47, XXX (triple X) síndrome en el que la niña tenía la conducta de oposición. Algo para su sorpresa, el resultado es el cromosoma
47, XY, es decir, la 'niña' es genéticamente 'masculino'.

1. *¿Cuáles son las causas más importantes de reversión sexual en un niño de 4 años de edad, que es fenotípicamente femenino y por lo demás sanos físicamente?*
2. *¿Qué debe al pediatra decir a los padres, y los que las investigaciones debe ser realizado?*

CAPÍTULO 10 : Enfermedad común, poligénica y multifactorial Genética

Caso 1

A 16 años de edad solicitudes anticonceptivos orales de su médico de cabecera. En la consideración de los antecedentes familiares, se observa que su madre tenía una trombosis venosa profunda a la edad de 40 años y murió después de una embolia pulmonar a la edad de 55 años. No hay otra antecedentes familiares de interés.

1. *¿Qué pruebas genéticas es apropiado?*
2. *¿Cuáles son las limitaciones de las pruebas en esta situación?*

caso 2

Una mujer de 35 años de edad, se le diagnosticó diabetes y se inició el tratamiento con insulina. Ella y su hermano de 29 años de edad, fueron adoptados y no tienen contacto con sus padres biológicos. Su hermano no tiene síntomas de hiperglucemia. Ambos tienen una audición normal y sin otros hallazgos significativos.

1. *¿Qué posibles subtipos de la diabetes podría ella tiene y cuáles son los modos de herencia de estos subtipos?*
2. *Para cada uno de estos subtipos, ¿cuál es el riesgo de desarrollar diabetes de su hermano?*

caso 3

Una niña de 2 años de edad se presenta con crisis parciales. El episodio es breve y no acompañados de fiebre. Debido a que el niño está bien sin déficit neurológico, se toma la decisión de no tratar con un fármaco anticonvulsivo. Un año más tarde ella sufre una convulsión generalizada, de nuevo sin fiebre. En esta ocasión, su 30 años de edad y madre pregunta si esto podría tener algo que ver con sus propios ataques que comenzaron a la edad de 15 años, a pesar de que ha tenido sólo dos episodios desde entonces. Había sido sometida a la tomografía computarizada del cerebro y los médicos se menciona una condición cuyo nombre no recordaba. La resonancia magnética del cerebro del niño muestra nódulos no calcificadas en las paredes ventriculares laterales.

1. *La madre pregunta si la epilepsia es genética y si podría volver a ocurrir si tiene otro hijo. ¿Qué puede ser contada?*
2. *¿Qué diagnósticos deben ser considerados y se pueden ofrecer las pruebas genéticas?*

caso 4

Un niño de 5 años de edad ingresa en el hospital con una fiebre inexplicable y se encontró que tienen un nivel de glucosa en sangre elevada. Se hace una buena recuperación, pero después de 2 semanas se muestra su nivel de glucosa en sangre en ayunas para ser aumentado a 7 mmol / L. Hay una fuerte historia familiar de diabetes en el lado de su madre, con su madre, tío materno, y su abuelo materno todos los afectados. Su padre no tiene síntomas de la diabetes, pero la hermana de su padre tuvo diabetes gestacional durante su último embarazo. pruebas de genética molecular identifica una mutación del gen de la glucoquinasa heterocigotos en el niño.

1. *Los padres creen que la hiperglucemia de su hijo se hereda de un lado de la madre de la familia. ¿Es esto correcto?*
2. *¿Cuáles son las consecuencias de la búsqueda de una mutación del gen de la glucoquinasa para esta familia?*

CAPÍTULO 11 : La detección de enfermedad genética

Caso 1

Un hombre de 32 años de edad, es alto y delgado, tiene un ecocardiograma normal, y hace 20 años su padre murió repentinamente a la edad de 50 años, de haber sido sospechoso de tener un aneurisma de la aorta torácica. El médico general se pregunta si el paciente tiene síndrome de Marfan y lo refiere al servicio de la genética local. Él tiene algunas características del síndrome de Marfan, pero, en sentido estricto, se reunirían los criterios aceptados sólo si la historia familiar era sin duda positivo para el trastorno. Él tiene un hermano de altura media y tres niños pequeños que se encuentran en buen estado de salud.

1. *En cuanto a las pruebas genéticas, ¿cuáles son las limitaciones a la selección si el diagnóstico es el síndrome de Marfan?*
2. *¿Cuáles son los temas de cribado para la familia?*

caso 2

Una prueba de detección para la fibrosis quística (CF) está siendo evaluado en una población de 100.000 bebés recién nacidos. La prueba es positiva en 805 bebés, de los cuales 45 son finalmente demostrado tener CF por una combinación de análisis de ADN y pruebas de sudor. De esos bebés cuyas prueba de detección es negativo, cinco posteriormente desarrollan síntomas y son diagnosticados con FQ

1. ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de esta prueba de detección?

2. ¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba de detección?

CAPÍTULO 12 : Hemoglobina y las hemoglobinopatías

Caso 1

Una pareja china que reside en el Reino Unido ha tenido dos embarazos y el resultado en tanto era un bebé nacido muerto edematosa (hidropesía fetal). Estos embarazos ocurrido cuando vivían en Asia y no tienen hijos vivos. Buscan un consejo genético sobre las posibilidades de que esto ocurra de nuevo, pero no hay registros médicos están disponibles para los embarazos.

1. ¿Qué posibilidades de diagnóstico se debe considerar?

2. ¿Qué investigaciones son apropiadas para esta situación?

caso 2

Un joven adolescente cuyos padres son de origen antillano se admite desde el servicio de urgencias tras presentar dolor abdominal intenso y un poco de fiebre. Un abdomen agudo se sospecha y el paciente se somete a laparotomía para una posible apendicitis. Sin embargo, no se identifica ninguna patología quirúrgica. Posteriormente la orina se ve oscura.

1. ¿Qué otras investigaciones podría ser apropiado en esta etapa?

2. ¿Qué tipo de seguimiento es apropiado?

CAPÍTULO 13 : Inmunogenética

Caso 1

Un hombre de 32 años de edad, ha tenido dolor de espalda y rigidez durante 2 años y recientemente desarrollado cierta irritación en los ojos. La radiografía se realiza y un diagnóstico de la espondilitis anquilosante hizo. Se acuerda de su abuelo materno tener problemas de espalda similares, así como la artritis en otras articulaciones. Él tiene tres hijos pequeños.

1. ¿Es probable que su abuelo también tenía la espondilitis anquilosante?

2. ¿Cuál es el riesgo de transmitir la enfermedad a sus tres hijos?

caso 2

Una niña de 4 años de edad, sufre frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior con la participación en el pecho, y cada episodio dura más tiempo que en sus compañeros de preescolar. Los médicos siempre han asumido que esto es de alguna manera una consecuencia de sus primeros meses de tormenta, cuando tuvo una cirugía mayor del corazón de la tetralogía de Fallot. Ella también tiene voz nasal y en su registro neonatal que tenían niveles bajos de calcio para unos pocos días.

1. ¿Existe un diagnóstico subyacente que podría explicar sus infecciones respiratorias frecuentes y prolongados?

2. ¿Qué se indica aún más la gestión de la familia?

CAPÍTULO 14 : La genética del cáncer ... y Genética del Cáncer

Caso 1

A 38 años de edad, mujer, que recientemente tuvo una mastectomía por cáncer de mama, solicita una referencia al servicio de genética. Su padre tenía algunos pólipos intestinales retirados de unos 50 años y un primo en el mismo lado de la familia tenía algún tipo de cáncer de tiroides de unos 40 años. El médico de cabecera consulta a un conjunto de directrices que sugieren una forma familiar de cáncer de mama es poco probable, ya que es el único afectado, aunque muy joven. Él es reacio a referirse a ella.

1. ¿Podría la historia sugiere otra condición familiar? ¿Si es así, Cuál?

2. ¿Qué otras características clínico podría dar una pista para el diagnóstico?

caso 2

A 30 años de edad, se conoce para el asesoramiento genético, porque ella está preocupada por el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La madre de la consultante ha sido recientemente diagnosticado con cáncer de mama a los 55 años la hija de su tío materno (el primo del consultante) tuvo cáncer de mama bilateral diagnosticado a los 38 años y murió hace 5 años a partir de la enfermedad metastásica. El primo había participado en un estudio de investigación que identificó una *BRCA2* mutación genética. El genetista clínico sugiere que la madre del consultante debe ser probado antes de las pruebas de predicción se le ofrece a ella, el consultante. Se sorprenden cuando un resultado negativo es reportado por el laboratorio.

1. ¿Cuáles son las posibles explicaciones para este resultado?

2. ¿Cuál es el riesgo de que el tío del consultante desarrollar cáncer de mama?

caso 3

Un hombre de 58 años de edad, se le ha diagnosticado un adenocarcinoma colorrectal que afecta al colon ascendente. Se cree que su abuela paterna, que murió de cáncer renal, mientras que una prima en el mismo lado de la familia fue diagnosticado con cáncer de endometrio a la edad de 50. El caso índice tiene tres hijos en su mediados de los 30 años de edad.

1. ¿este patrón de tumores malignos sugerir un síndrome de cáncer familiar conocida, y si es así cómo podría ser investigado?

2. Sin más información, ¿qué consejo podría sugerirse la detección de los tres hijos del individuo afectado?

CAPÍTULO 16 : Anomalías Congénitas, dismórfico síndromes y problemas de aprendizaje

Caso 1

Una joven pareja sólo ha perdido su primer embarazo a través de anomalía fetal. Polihidramnios fue diagnosticado en la ecografía, así como un pequeño riñón fetal en un lado. La amniocentesis se realizó y el cariotipo mostró un patrón normal 46, XY. La pareja estaba seguro de qué hacer, pero con el tiempo elegido para la interrupción del embarazo a las 21 semanas. Ellos estaban muy molestos y no querían realizar todos los exámenes realizados, incluyendo una autopsia. Ellos estaban de acuerdo con la radiografía de todo el cuerpo del feto y algunas de las vértebras torácicas superiores eran deformes.

1. La pareja se pregunta si tal problema podría volver a ocurrir, no se sienten que pueden pasar por esto otra vez. ¿Qué pueden ser informados?

2. ¿Qué más investigaciones podrían haber ayudado a informar al riesgo genético?

caso 2

En el examen neonatal de rutina en el segundo día, un bebé se encuentra que tiene un paladar hendido. El embarazo transcurrió sin incidentes sin exposición a teratógenos potencial, y la historia familiar es negativa. El registrador pediátrica también se pregunta si los miembros son un poco corto. el peso al nacer del bebé está en el percentil 25, con una longitud en el segundo percentil.

1. ¿Qué diagnósticos podrían ser considerados?

2. ¿Cuáles son los problemas de gestión en un caso como éste?

caso 3

Una pareja tiene una hija de 10 años de edad con discapacidad intelectual severa, una historia de dificultades hipotonía y alimentación, el lenguaje casi no se habla, los parámetros de crecimiento dentro de la normalidad, y algunos rasgos dismórficos suaves. No hay un historial de convulsiones. Ellos han puesto fuera tratando de ampliar su familia debido a la preocupación que pudieran tener otro hijo afectado y preguntar si nada más se puede hacer.

1. Sin más información o investigaciones, ¿Qué comentarios generales se pueden hacer sobre el riesgo de recurrencia si se deciden a intentar tener otro bebé?

2. ¿Qué opciones de investigación están disponibles para ayudar a la pareja más?

CAPÍTULO 17 : Trastornos de los Cromosomas

Caso 1

Un bebé recién nacido parece algo dismórfico, es diagnosticado con un defecto septal auriculoventricular, y los pediatras que esto puede ser el síndrome de Down. Esto se discute con los padres y los microarrays de CGH-realizados. El resultado vuelve como normal. El bebé es muy 'bueno' durante la infancia con muy poco llorando, y no hay más investigaciones se llevan a cabo. Posteriormente, el niño muestra moderada-grave retraso global del desarrollo, golpearse la cabeza, se despierta todas las noches durante unas 4 horas, tiende a abrazar a la gente en exceso, y tiene braquidactilia leve. Los pediatras ella se refieren a un genetista de dictamen.

1. ¿La historia sugiere un diagnóstico?

2. ¿Qué investigación se debe solicitar?

caso 2

Los padres de una niña de 10 años de edad, buscan una cita de seguimiento en la clínica de la genética. A la edad de 4 años, que tenía problemas de conducta y de microarrays de CGH se realizó a partir de una muestra de sangre. El resultado regresó como 47, XXX y se explicó que estas chicas a veces tienen problemas de comportamiento, generalmente son altas, la fertilidad es normal, y 'todo estaría bien'. Sin embargo, por la edad de 10 años ella es la chica más pequeño de la clase y todavía tiene un cuello ligeramente palmeados que primero se había observado en el período neonatal.

1. ¿Qué diagnóstico debe ser considerado y lo que ahora la investigación se debe ofrecer?

2. ¿Cómo son el asesoramiento genético y el manejo futuro modificado por el nuevo diagnóstico?

caso 3

Un pediatra organiza una prueba de microarray CGH para un niño de 8 yearold cuyo rendimiento escolar es pobre y que requiere apoyo adicional. Él también tiene problemas de comportamiento con dificultades de comunicación social y hay mucha discusión en cuanto a si se debe evaluar la posible autismo. Los profesionales se inclinan hacia la opinión de que la mala crianza y las circunstancias difíciles contribuyen al problema global porque la madre se ocupa de él y otros tres hijos sola y ella era un cumplidor de baja a sí misma escuela. El resultado microarray-CGH revela una pequeña deleción de 15q11.2 y el niño es referido a un genetista clínico.

1. ¿Cómo puede la ayuda para encontrar microarray CGH explicar la situación en la escuela y en el hogar?

2. ¿Qué investigaciones se indican más?

CAPÍTULO 18 : Errores innatos del metabolismo

Caso 1

Un niño de 2 años de edad, que tiene una hermana bebé de 4 meses de edad, está ingresado en el hospital con una enfermedad vómitos y somnolencia. A pesar de vómitos sus síntomas mejoran rápidamente con el apoyo de fluido intravenoso, pero su glucosa en la sangre sigue siendo baja y fluidos intravenosos se requieren más tiempo que normalmente se podría esperar. Los padres dicen que algo como esto ocurrió antes, aunque se recuperó sin ver a un médico.

1. ¿Qué sugiere esta historia?

2. ¿Qué investigaciones son apropiadas?

caso 2

Un niño de un año de edad se presenta con taquipnea, especialmente en materia de alimentación y el desarrollo motor se retrasa ligeramente. Su madre dice que tenía una gran tía materna que se creía que había tenido dos hijos que ambos murieron en la infancia tardía de algún problema "corazón y debilidad muscular. En la investigación el chico se encontró que tenía una miocardiopatía dilatada y debilidad muscular general leve.

1. ¿En qué condiciones se sugiere por la combinación de las características clínicas y los antecedentes familiares?

2. ¿Qué investigaciones se indican más?

caso 3

Una mujer de 28 años de edad, se ha dado cuenta de varios años que ella no tiene la misma energía que lo hizo a la edad de 20. Ella neumáticos con relativa facilidad a los miembros de la familia y de esfuerzo han dado cuenta de que ella ha desarrollado párpados ligeramente caídos, y también creo que su audiencia se está deteriorando, que ella niega enérgicamente.

1. ¿Cómo puede una historia familiar detallada ayudar a un diagnóstico en este caso?

2. ¿Qué investigaciones se deben realizar?

CAPÍTULO 19 : Trastornos Mainstream monogénicas

Caso 1

Una mujer de 31 años de edad, le gustaría formar una familia, pero está preocupado porque su hermano de 39 años de edad fue diagnosticado con distrofia muscular de Becker hace casi 30 años y ella recuerda haber tenido

se le dijo que la enfermedad afecta a los niños, pero las mujeres dárselo. Su hermano sigue viviendo, pero ahora está bastante desactivado por su condición. Hay antecedentes familiares no más ancha de la distrofia muscular.

1. ¿Es fiable el diagnóstico original, podría haber otras posibilidades?

2. ¿Cuáles son los próximos pasos en la investigación de esta situación?

caso 2

Una pareja de mediana edad está devastado cuando su 21 años de edad, hija colapsa en un baile y no puede ser resucitado. A la necropsia, todas las pruebas de toxicología son negativos y no se encuentra ninguna causa de muerte. La madre recuerda que su padre murió repentinamente de unos 50 años a partir de lo que se presume en el momento de ser una causa cardíaca, y su hermana ha tenido algunos episodios de mareos, pero no ha visto a su médico. La pareja tiene otros tres hijos que son jóvenes adultos, amantes del deporte y están muy preocupados de que esto podría suceder de nuevo.

1. ¿Qué investigaciones son apropiadas?

2. ¿Qué consejo se debe dar a la familia?

caso 3

Un joven de 21 años ha sufrido un neumotórax espontáneo que se está resolviendo así. Él se encontró que tenía un poco de laxitud articular y un alto paladar con una historia de apiñamiento dental. Los médicos sugieren que puede tener el síndrome de Marfan y realizar un ecocardiograma, que pone de relieve la regurgitación de la válvula mitral leve. Menciona que su abuelo materno sufrió un aneurisma aórtico 60 años de edad y murió. Los médicos se refieren a él genética clínica con un diagnóstico de síndrome de Marfan probable.

1. ¿Qué medidas se pueden tomar para confirmar o refutar un diagnóstico de síndrome de Marfan?

2. Si el diagnóstico no es el síndrome de Marfan, ¿qué otras condiciones podrían ser considerados?

CAPÍTULO 20 : Pruebas prenatales y Genética Reproductiva

Caso 1

Una mujer embarazada de 36 años de edad, decide someterse a la prueba prenatal mediante biopsia de vellosidades coriónicas después del hallazgo de un aumento de la translucencia nucal en la ecografía. El resultado inicial, usando QF-PCR, es una buena noticia, no hay evidencia para la trisomía 21 y la mujer se alivia en gran medida. Sin embargo, en las células cultivadas más de 2 semanas más tarde, se desprende que existe mosaicismo de trisomía 20. Ella se somete a amniocentesis una semana más tarde, y 3 semanas después de que el resultado también muestra algunas células con trisomía 20.

1. ¿Por qué se realiza una amniocentesis, además de la biopsia de vellosidades coriónicas?

2. ¿Qué más se puede hacer siguiendo el resultado de la amniocentesis?

caso 2

Una pareja tiene dos hijos autistas y le gustaría mucho tener otro hijo. Están dispuestos a hacer cualquier cosa para asegurar que el problema no se repita. Adquieren una gran cantidad de información de Internet y aprenden que los niños son más comúnmente afectados, la razón hombre: mujer es de aproximadamente 4: 1. Como lo ven, la simple solución a su problema es la selección del sexo por el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

1. ¿Qué investigaciones podrían realizar en los hijos autistas?

2. Si las pruebas sobre los hijos no logran identificar un diagnóstico, puede petición de la pareja para la selección del sexo por PGD ser apoyado por el genetista?

caso 3

Una mujer de 37 años de edad, cuyo padre tenía hemofilia A acaba de enterarse de que está embarazada para la gestación de las primeras 6 semanas de tiempo. Ella solicita las pruebas prenatales como su padre sufrió de manera significativa durante su vida y que no quiere ver el problema vuelva a ocurrir. Ella también está preocupado por el síndrome de Down a causa de su edad. Ella es en primer lugar un análisis de sangre ofrecieron 2 semanas más tarde y dijo que puede que no sea necesario realizar un CVS o la amniocentesis.

1. ¿Qué análisis de sangre es esto y cómo podría evitar la necesidad de una prueba prenatal invasivo?

2. ¿Qué información estadística debería ella se han dado acerca de la sensibilidad de la prueba?

CAPÍTULO 21 : Asesoramiento genetico

Caso 1

Una pareja tiene un hijo con rasgos dismórficos, talla baja, retraso en el desarrollo y moderadamente grave. Análisis de microarrays-CGH identifica un desequilibrio genético sutil que no fue detectada en el cariotipo estándar, y el padre se encuentra que tiene una translocación equilibrada que predispuesto a esto. Su familia siempre ha culpado a la madre de la condición del niño debido a su historia de abuso de drogas, con el resultado de que la pareja ya no se habla con su familia más amplia. Si lo intentan y explican los problemas de su familia más amplia que creen que una gran cantidad de información negativa e inexacta será publicada en los medios sociales. Sin embargo, a través de amigos que ha aprendido que su hermana está tratando de formar una familia.

1. ¿Cuáles son los problemas genéticos importantes?

2. ¿Qué otros problemas elevar este caso?

caso 2

Una pareja tiene un niño que ha sido diagnosticado con fibrosis quística (FQ) mediante el cribado neonatal. El niño es homocigotos para la mutación p.Phe508del común. Solicitan el diagnóstico prenatal en el siguiente embarazo, pero el análisis de ADN muestran que el padre no es un portador de p.Phe508del. Hay que suponer que él no es el padre biológico del niño con fibrosis quística, y esto se confirma cuando un análisis más detallado muestra que el niño no tiene un haplotipo en común con él.

1. ¿Qué problema médico no elevar esta información?

2. ¿Qué cuestiones de asesoramiento plantean estos resultados?

Opción multiple

respuestas

CAPITULO 2 : La base celular y molecular de la herencia

1. sustituciones de bases:

a. **Cierto.** Cuando un codón de parada en lugar de un aminoácido

segundo. **Cierto.** Por ejemplo, por mutación de empalme conservadas sitios donante y aceptor

do. **Falso.** Las mutaciones silenciosas o sustituciones en no codificante regiones pueden no ser patógena

re. **Cierto.** Por ejemplo, las mutaciones del promotor pueden afectar unión de factores de transcripción

mi. **Falso.** Frameshifts son causadas por la inserción o deleción de nucleótidos

2. Transcripción:

a. **Falso.** Durante la transcripción de ARNm se produce a partir de la molde de ADN

segundo. **Cierto.** El producto de ARNm entonces se transloca a la citoplasma

do. **Cierto.** El ARNm es complementario a la antisentido hebra

re. **Falso.** Los factores de transcripción se unen a secuencias reguladoras dentro del promotor

mi. **Cierto.** La adición de la 5 ' tapa y 3 ' poli (A) de cola facilita el transporte al citoplasma

3. El siguiente están directamente involucrados en la reparación del ADN:

a. **Cierto.** El MYH glicosilasa ADN está implicado en la base reparación por escisión (BER)

segundo. **Cierto.** Incorporan las bases correctas

do. **Cierto.** Ellos sellar los espacios después de la escisión de base anormal y inserción base correcta

re. **Falso.** quita de empalme introns durante mRNA producción

mi. **Falso.** Los ribosomas están implicados en la traducción

4. Durante la replicación del ADN:

a. **Cierto.** Se desenrolla la hélice de ADN

segundo. **Falso.** La replicación se produce en ambas direcciones

do. **Cierto.** Estos fragmentos se unen mediante la ADN ligasa para formar el filamento de revestimiento

re. **Falso.** la replicación del ADN es semiconservativa ya que sólo una hebra está recién sintetizado

mi. **Falso.** El uracilo se incorpora en el ARNm, la timina en el ADN

CAPÍTULO 3 : División celular y cromosomas

1. La meiosis se diferencia de la mitosis de las siguientes maneras:

a. **Cierto.** Durante la meiosis humana, el número de cromosomes se reduce 46-23

segundo. **Falso.** divisiones celulares tempranos en la gametogénesis son mitótico; meiosis se produce sólo en la división final

do. **Cierto.** En la meiosis, las dos divisiones se conocen como la meiosis I y II

re. **Cierto.** Los bivalentes se separan independientemente durante meiosis I, y cruces (quiasmas) se producen entre cromosomas homólogos

mi. **Falso.** Las cinco etapas de la profase I de la meiosis son leptotene, zygotene, pachytene, diplotena y diacinesis

2. Las anomalías cromosómicas detectadas de forma fiable mediante microscopía óptica incluyen:

a. **Cierto.** Un cromosoma extra (por ejemplo, el cromosoma 21 en El síndrome de Down) se ve fácilmente

segundo. **Cierto.** Un cromosoma que falta (por ejemplo, síndrome de Turner en hembras con un solo x) se ve fácilmente

do. **Falso.** Una translocación sutil puede no ser visible

re. **Falso.** Una pequeña deleción puede no ser visible

mi. **Cierto.** fusión céntrica de los brazos largos de dos acrocéntrico los cromosomas se detecta fácilmente

3. La hibridación fluorescente in situ usando wholechromosome (pintura) o sondas de locus específico permite la detección rutinaria de:

a. **Falso.** Los cambios en la dosis de genes pueden ser identificados por hibridación genómica comparada (CGH)

segundo. **Cierto.** sondas subteloméricos son útiles en la investigación de dificultades de aprendizaje no específicos

do. **Cierto.** Trisomías se pueden detectar en las células en interfase

re. **Cierto.** El origen de cromosomas marcadores puede ser determinada por la pintura cromosoma

mi. **Cierto.** reordenamientos sutiles pueden ser detectados por cromouna mano de pintura

4. Productos químicos utilizados en la preparación de cromosomas en metafase para el análisis por microscopía de luz incluyen:

a. **Cierto.** La colchicina inhibe la formación del huso, así arresting células en metafase

segundo. **Cierto.** Fitohemaglutinina estimula la división celular de T linfocitos

do. **Cierto.** Giemsa se utiliza para teñir los cromosomas de un rosa / color púrpura

re. **Falso.** La quinacrina es una mancha fluorescente no visible por la luz microscopía

mi. **Cierto.** solución salina hipotónica se hincha las células, causando la lisis celular y la difusión de los cromosomas

CAPÍTULO 4 : Encontrar la causa de enfermedades monogénicas mediante la identificación de genes de enfermedades

1. La clonación posicional utiliza:

a. **Cierto.** Ahora que la secuencia del genoma humano es completa, es posible identificar un gen asociado a la enfermedad *in silico*

segundo. **Cierto.** Después de un gen se ha localizado en una región, lo que puede ser útil para comprobar si hay regiones syntenic en modelos animales

do. **Cierto.** Muchos genes han sido identificados a través del mapeo de translocación o deleción de puntos de ruptura

re. **Falso.** La clonación posicional describe la búsqueda de genes en función de su localización cromosómica

mi. **Cierto.** Una exploración de todo el genoma utiliza marcadores de microsatélites situada a lo largo del genoma para la vinculación de cartografía

2. Es probable que sea una enfermedad genética asociada Si un gen candidato:

a. **Cierto.** Esto implica la causalidad

segundo. **Cierto.** Esta es una fuerte evidencia

do. **Cierto.** Esto excluye la posibilidad de que una sola variante es un marcador en desequilibrio de ligamiento en lugar de una mutación patógena

re. **Cierto.** Por ejemplo, un gen asociado con la ceguera era de esperar que se expresa en el ojo

mi. **Falso.** A pseudogene no codifica una proteína funcional y las mutaciones son por lo tanto poco probable que sea patógena

3. Logros del Proyecto del Genoma Humano incluyen:

a. **Falso.** El borrador de la secuencia se completó en 2000, pero su fecha de publicación fue febrero de 2001

segundo. **Cierto.** La secuenciación se terminó 2 años antes de la origihorario nal

do. **Cierto.** Se desarrollaron herramientas de anotación como Ensembl para ayudar a los usuarios

re. **Falso.** Más de 4.500 han sido identificados hasta la fecha, pero el número está aumentando rápidamente

mi. **Cierto.** Alrededor del 5% del presupuesto de Estados Unidos para el Humano Proyecto Genoma se dedicó al estudio de estas cuestiones

CAPÍTULO 5 : Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades monogénicas

1. Las siguientes declaraciones se aplican a las enzimas de restricción:

a. **Cierto.** ADN de doble cadena puede digerirse para dar extremos sobresalientes (pegajosas) extremos romos o

segundo. **Falso.** Más de 300 enzimas de restricción han sido aislado de diversas bacterias

do. **Cierto.** Si la mutación crea o destruye un reconocimiento sitio

re. **Cierto.** la digestión del ADN por una enzima de restricción es el primero paso en transferencia de Southern

mi. **Falso.** Son endonucleasas ya que digieren la fragmentación de ADN mentos internos, en contraposición a la digestión con exonucleasa de la 5 ' o 3 ' termina de fragmentos de ADN

2. A continuación se describe la reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

a. **Cierto.** Millones de copias de ADN pueden producirse a partir una plantilla sin usar vectores de clonación

segundo. **Falso.** PCR utiliza la Taq polimerasa estable al calor, porque Se requiere una alta temperatura de desnaturalización (alrededor de 95 ° C) para separar los productos de doble cadena en el inicio de cada ciclo

do. **Cierto.** PCR puede usarse para amplificar el ADN de células individuales (Por ejemplo, en el diagnóstico genético de preimplantación); por lo tanto, medidas de control apropiadas son importantes para evitar la contaminación

re. **Falso.** PCR amplifica rutinariamente objetivos de hasta 1 kb y PCR de largo alcance se limita a alrededor de 40 kb

mi. **Falso.** se requiere conocimiento de la secuencia para diseñar cebadores para flanquear la región de interés

3. Tipos de hibridación de ácidos nucleicos incluyen:

a. **Cierto.** transferencia de Southern describe la hibridación de una sonda marcada radiactivamente con fragmentos de ADN se separaron por electroforesis

segundo. **Cierto.** La hibridación entre el ADN diana y la sonda se lleva a cabo en un portaobjetos de vidrio

do. **Falso.** Western Blot se utiliza para analizar proteínas expreSion usando métodos de detección de anticuerpos

re. **Cierto.** transferencia de Northern se utiliza para examinar el ARN expresión

mi. **Cierto.** huella de ADN emplea una ADN minisatélite la sonda para hibridarse con fragmentos de ADN hipervariables

4. Las siguientes técnicas pueden usarse para seleccionar genes para las mutaciones desconocidas:

a. **Cierto.** La secuenciación se puede utilizar para detectar conocida o mutaciones desconocidas y va a caracterizar una mutación desconocida

segundo. **Cierto.** SSCP es un método barato para la mutación el cribado aunque su sensibilidad es limitada

do. **Cierto.** DHPLC es un método eficiente para detectar Hetmutaciones erozygous

re. **Falso.** ensayo de ligación de oligonucleótidos se utiliza para detectar mutaciones conocidas como el diseño de la sonda es mutación específica

mi. **Falso.** PCR en tiempo real también se utiliza para detectar mutatis conocida ciones como el diseño de la sonda es específica mutación

CAPÍTULO 6 : Patrones de herencia

1. autosómica recesiva En cuanto a la herencia:

a. **Falso.** La proporción de sexos es igual

segundo. **Falso.** El riesgo en el momento de la concepción es 1/2

do. **Cierto.** Todas las personas son portadoras de genes mutados; consanguíneo las parejas son más propensos a tener la misma variante del gen patogénico heredado de un ancestro común

re. **Cierto.** Las personas afectadas tendrían que una pareja transportista oa otra persona afectada por su descendencia a verse afectados también

mi. **Falso.** Los mecanismos que causan el síndrome de Angelman son variada, pero herencia autosómica recesiva no es uno de ellos

2. Con respecto a la herencia ligada al cromosoma X:

a. **Cierto.** Un padre pasa su cromosoma Y a su hijo

segundo. **Cierto.** Él podría haber afectado nietos a través de su hijas, que son portadores obligados

do. **Falso.** A pesar de que la condición afecta a las mujeres, en la mayoría enfermedades hereditarias de esta manera los machos son más severamente afectados porque la hembra tiene una copia normal del gen en su otro cromosoma X, y X-inactivación significa que la copia normal se expresa en aproximadamente la mitad de sus tejidos

re. **Cierto.** Todas las hijas de un hombre afectado se verán afectados, pero ninguno de sus hijos

mi. **Falso.** mosaicismo germinal siempre tiene que ser consi- Ered cuando se produce un caso aislado de una condición ligada al cromosoma X

3. En la genética mitocondrial:

a. **Falso.** Esto se refiere a dos poblaciones de mitocondrial ADN, una normal, mutado

segundo. **Falso.** Lo contrario, probablemente debido a que se replican más frecuentemente

do. **Falso.** Cualquier tejido con mitocondrias puede ser afectada

re. **Cierto.** Si los ovocitos de la mujer afectada contienen sólo mitocondrias mutadas

mi. **Falso.** Muchas proteínas mitocondriales de los tractos respiratorio cadena y sus complejos son codificadas por genes nucleares

4. En cuanto a la terminología:

a. **Falso.** La misma enfermedad causada por genes diferentes, pero no necesariamente en diferentes cromosomas

segundo. **Falso.** El patrón básico de la herencia en pseudo- dominancia es autosómica recesiva

do. **Cierto.** Una proporción de individuos con el gen mutado no muestran signos o síntomas

re. **Cierto.** Enfermedades que muestran anticipación demuestran aumento de la gravedad, y la edad más temprana de inicio, con las generaciones venideras

mi. **Falso.** No es una variación en la gravedad (o expresión variable), pero dos o más aparentemente efectos no relacionados del mismo gen

5. En la herencia:

a. **Cierto.** Ambas copias de un gen mutado se pueden pasar a una niño de esta manera

segundo. **Cierto.** Esto explica una proporción de casos de síndrome de Prader-Willi y síndromes de Angelman

do. **Falso.** herencia digénico se refiere a un fenotipo que resultados de la heterocigosidad para dos genes diferentes

re. **Cierto.** Esto explica la calvicie presenil y la gota

mi. **Falso.** Sólo una pequeña proporción

CAPÍTULO 7 : Población y Matemáticas Genética

1. Al aplicar el equilibrio de Hardy-Weinberg, se hacen las siguientes suposiciones:

a. **Falso.** La población debe ser grande para aumentar la probabilidad de apareamiento no aleatorio

segundo. **Cierto.** Consanguinidad es una forma de apareamiento no aleatorio

do. **Cierto.** La introducción de nuevos alelos introduce las variables

re. **Cierto.** En teoría, si los donantes de esperma se utilizan muchas veces esto podría introducir una forma de apareamiento no aleatorio

mi. **Cierto.** Migración introduce nuevos alelos

2. Si la incidencia en la población de una enfermedad recesiva es de 1 en 10.000, la frecuencia de portadora en la población es:

a. **Falso.**

segundo. **Falso.**

do. **Falso.**

re. **Cierto.** La frecuencia portadora es el doble de la raíz cuadrada de la incidencia

mi. **Falso.**

3. ventaja Heterocigoto:

a. **Falso.** Se refiere a las condiciones que siguen autosómico recesivo herencia siva

segundo. **Cierto.** El homocigoto puede mostrar una marcada reducción aptitud biológica (por ejemplo, fibrosis quística)

do. **Cierto.** Las personas que tienen el rasgo de células falciformes son más capaces de eliminar las células parasitadas de la circulación

re. **Cierto.** Un proceso de la ventaja selectiva puede estar en el trabajo

mi. **Falso.** La presencia del alelo en una población puede de hecho ser un efecto fundador

4. loci polimórficos:

a. **Falso.** Los alelos necesita tener sólo bajas frecuencias, por ejemplo, 1%

segundo. **Cierto.** Son cruciales para el mapeo de genes en virtud de su co-segregación con la enfermedad

do. **Cierto.** Aunque el análisis de mutación directa puede ser por lo general agrícolas, análisis de ligamiento utilizando loci polimórficos puede en algunas circunstancias ser la única manera para determinar el estado genético en el diagnóstico presintomático y pruebas prenatales

re. **Falso.** La asociación de loci polimórficos con la enfermedad segregación es clave para calcular un logaritmo de las probabilidades puntuación (LOD)

mi. **Falso.** Ellos pueden ser importantes (por ejemplo, los grupos sanguíneos)

5. En la genética de poblaciones:

a. **Falso.** los *incidencia* de la enfermedad también debe ser conocida

segundo. **Cierto.** En la enfermedad autosómica recesiva mayoría de los genes en la población están presentes en no afectado heterocigotos

do. **Cierto.** En condiciones recesivas grupos de hermanos no afectados no lo hará determinarse

re. **Falso.** efectos fundadores son la principal razón para el alto frecuencia de ciertos alelos en grupos de población donde las tasas de consanguinidad son a menudo alta; esto se aplica particularmente a autosómica condiciones recesivas

mi. **Falso.** Sólo es útil cuando hay un ancestro común desde ambos lados de la familia, (es decir, la endogamia)

CAPÍTULO 8 : Cálculo del Riesgo

1. Probabilidades:

a. **Cierto.** Estos son dos modos de expresar el mismo probabilidad

segundo. **Cierto.** Una probabilidad de 1 significa que el evento ocurrirá 100% de las veces

do. **Cierto.** La probabilidad de que ambos serán chicos es media × 1/2 = 1/4, para niñas de la misma; por lo tanto, la oportunidad de ser el mismo sexo es 1/4 + 1/4 = 1/2 (0,5)

re. **Cierto.** Estos dos enfoques para un cálculo de probabilidad son esenciales

mi. **Cierto.** 70% de heterocigotos se manifestará la condición

2. Para una condición autosómica recesiva la posibilidad de que el primo hermano de un individuo afectado es un vehículo es:

a. **Falso.**

segundo. **Falso.**

do. **Cierto.** Los padres del individuo afectado son car- obligado rreras, tíos tienen un riesgo de 1 en 2, primos un 1 en 4 riesgo

re. **Falso.**

mi. **Falso.**

3. En la herencia recesiva ligada a X:

a. **Falso.** El riesgo es de 1 en 2 si el sexo del feto es conocida ser hombre

segundo. **Falso.** El macho puede verse afectada debido a un nuevo mutatis ción se ha producido

do. **Cierto.** Esto es significativo y tiene que ser permitido en el riesgo cálculo y asesoramiento

re. **Cierto.** Esta es la información condicional que se puede construir en el cálculo de un Bayes

mi. **Falso.** Se trata de un individuo clave cuyo riesgo debe ser cal- RELACIONADAS antes de riesgo del consultante

4. En la herencia autosómica recesiva el riesgo de que el sobrino de un individuo afectado, nacido a hermano sano de la persona afectada, es un vehículo es:

a. **Falso.**

segundo. **Falso.**

do. **Falso.**

re. **Cierto.** El hermano sano del individuo afectado tiene dos de cada tres posibilidades de ser portador; El hijo de esta persona tiene un riesgo que es la mitad de ese

mi. **Falso.**

5. Riesgo modificadores de la información:

a. **Cierto.** Por ejemplo, los resultados de mutación negativa cuando pruebas para fibrosis quística

segundo. **Cierto.** La edad de inicio (expresión clínica) de datos debe ser derivado de grandes estudios de la familia

do. **Falso.** Sin esta información se harán enormes errores

re. **Cierto.** Un riesgo empírico es realmente una cifra de compromiso y no puede aplicarse a una situación particular

mi. **Falso.** Puede importa mucho, ya que es una medida de la probabilidad de que un evento de recombinación meiótica se llevará a cabo entre el marcador y la mutación genética que causa la enfermedad

CAPÍTULO 9 : Genética del desarrollo

1. En el desarrollo, *HOX* genes:

a. **Cierto.** Son importantes en la determinación espacial y patrón

segundo. **Falso.** Sólo unos pocos síndromes de malformaciones pueden ser directamente atribuido a *HOX* mutaciones genéticas en la actualidad, probablemente a causa de la compensación paralogous

do. **Falso.** Contienen un importante homeobox conservada de 180 pb

re. **Cierto.** Ellos son probablemente importantes sólo en principios desarrollo

mi. **Cierto.** Donde las mutaciones causantes de malformaciones han sido identificado, diferentes sistemas de órganos pueden estar involucrados, por ejemplo, el síndrome mano-pie-genital (*HOXA13)*

2. En el embrión y el feto:

a. **Falso.** Esto ocurre más tarde y es el proceso de que se establecen el eje del cuerpo principal en la segunda y tercera semana

segundo. **Falso.** Organogénesis tiene lugar principalmente entre 4 y 18 semanas de gestación

do. **Cierto.** Los genes en estas vías se expresan ampliamente a través del cuerpo

re. **Falso.** forma somitas en una dirección rostro-caudal

mi. **Cierto.** Cuando mutado estos genes conducen a la ulnar- síndrome mamaria y el síndrome de Holt-Oram

3. En cuanto a las vías y los procesos de desarrollo:

a. **Falso.** Se forma a partir de la primera faríngea (branquial) arco

segundo. **Cierto.** Remodelación se produce de manera que estos vasos se hacen las grandes arterias

do. **Cierto.** Esto se ha establecido en animales y está demostrando que es altamente probable que en los seres humanos

re. **Falso.** La mayoría de los casos de acondroplasia se deben a una par- mutación cular, G380R en el nucleótido 1138 de la *FGFR3* gen, y sólo ocasionalmente otras mutaciones que afectan a la parte unida a la membrana de la proteína

mi. **Falso.** Estos diferentes tipos de mutaciones suelen causar ampliamente diferentes fenotipos (por ejemplo, la *JUBILADO* gene)

4. En cuanto al cromosoma X:

a. **Cierto.** A veces el *SRY* gen está implicado en recombina- ción con las regiones pseudoautosomal de X e Y

segundo. **Falso.** No todas las regiones del X están apagados; de otra manera no habría de suponer que no hay efectos fenotípicos en el síndrome de Turner

do. **Cierto.** Sin embargo, sólo cuando hay una mutatis patógena ción o variante en un cromosoma X tiene esto que las consecuencias

re. **Falso.** *SRY* tiene una función de iniciación importante, pero otra los genes son muy importantes

mi. **Cierto.** Algunos fenómenos inusuales ocurren en los gemelos que lleva a la conclusión de que estos procesos pueden estar vinculadas

5. Los factores de transcripción:

a. **Falso.** Por lo general son proteínas que se unen a específica secuencias de ADN reguladoras

segundo. **Falso.** También activar los genes

do. **Cierto.** Por ejemplo, una pierna podría desarrollarse en lugar de una antena

re. **Falso.** Los factores de transcripción son cruciales a la normalidad lateralidad

mi. **Cierto.** El motivo dedo de zinc codifica una yección de dedo ción de aminoácidos que forma un complejo con un ión de zinc

CAPÍTULO 10 : Enfermedad común, poligénica y multifactorial Genética

1. En relación con el autismo:

a. **Falso.** Es un trastorno del neurodesarrollo y ninguna meta bolic se encuentran anomalías

segundo. **Falso.** Esto implicaría la herencia autosómica dominante. La tasa es de aproximadamente 20%

do. **Falso.** A pesar de que el autismo ocurre en el síndrome X frágil es la gran mayoría de las personas afectadas no tienen esta condición

re. **Cierto.** La figura es casi el 3% para el autismo en toda regla y un 3% para las características autista más leves trastorno del espectro

mi. **Falso.** La razón hombre: mujer es de aproximadamente 4: 1

2. El análisis de ligamiento es más difícil en condiciones multifactoriales que en trastornos monogénicos porque:

a. **Cierto.** La detección de poligenes con efectos pequeños es muy difícil

segundo. **Cierto.** En un trastorno de un solo gen totalmente penetrante, es más fácil para encontrar familias con suficientes meiosis informativas

do. **Cierto.** análisis de ligamiento paramétrico requiere que el modo de de herencia es conocida

re. **Cierto.** Diferentes factores genéticos y ambientales pueden estar involucrado

mi. **Cierto.** La edad de aparición tardía significa que la condición de afecto puede ser incierto

3. Los estudios de asociación:

a. **Cierto.** La enfermedad y la variante probado pueden ser comunes en un subconjunto de la población, pero no existe una relación causal

segundo. **Cierto.** La prueba TDT utiliza controles de la familia y por lo tanto evita efectos de estratificación de la población

do. **Cierto.** La replicación de los estudios positivos en diferentes pobla- ciones aumentarán la evidencia de una asociación

re. **Falso.** se utilizan los estudios de asociación a prueba variantes de identifi- ficado por técnicas de mapeo de genes, incluyendo el análisis de hermanos de par afectado

mi. **Cierto.** Las variantes con efectos pequeños pueden pasarse por alto si el pacientes y controles no están estrechamente emparejados

4. variantes en genes que confieren susceptibilidad a la diabetes tipo 2 (DM2) se han encontrado:

a. **Cierto.** El gen calpaína-10 fue identificado por posicional clonación en pares de hermanos de origen mexicano

segundo. **Falso.** No hay genes de susceptibilidad DM2 tienen confirmados sido identificado por este método

do. **Cierto.** Los ejemplos incluyen dos subtipos de madurez de aparición la diabetes de los jóvenes (MODY)

re. **Cierto.** Los genes que codifican las subunidades de los canales de potasio en el páncreas β- células eran candidatos biológicos

mi. **Cierto.** Por ejemplo, el *HNF-1A* variante G319S ha sido reportado sólo en la población Oji Cree

5. Las variantes en el *NOD2 / CARD15* gene:

a. **Falso.** La evidencia hasta la fecha apoya un papel en la enfermedad de Crohn, pero colitis ulcerosa no

segundo. **Cierto.** Aumento del riesgo se estima en 40 veces para homozy- Gotes y 2,5 veces para los heterocigotos

do. **Cierto.** Una exploración de todo el genoma para inflamatoria intestinal enfermedad (IBD) identificó inicialmente la región 16p12

re. **Falso.** los *NOD2 / CARD15* gen activa NF- κ B, pero este complejo ya se ha orientado por los fármacos más eficaces utilizados para tratar la enfermedad de Crohn

mi. **Falso.** Las tres variantes reportadas se encuentran en una fre- cuencia de 5% en la población general, en comparación con 15% en los pacientes con enfermedad de Crohn

CAPÍTULO 11 : La detección de enfermedad genética

1.

a. **Cierto.** Mediante la búsqueda de evidencia de dos poblaciones de células

segundo. **Cierto.** signos clínicos empresa son la excepción y no la regla

do. **Falso.** variantes de la secuencia de ADN deben ser polimórficos para sé útil

re. **Falso.** La exploración debe estar en el período neonatal y se trata a tiempo para ayudar a asegurar un buen desarrollo del habla

mi. **Cierto.** Como regla general esto puede ser importante, pero debe ser adoptada con el consentimiento informado

2.

a. **Falso.** La erupción facial de angioqueratoma (seba- adenoma CEUM) a menudo no está presente

segundo. **Falso.** Puede que no haya un número suficiente de café-au lait spots de hasta 5 años a 6 años

do. **Falso.** Pueden ser totalmente informativa de un individuo de estado genético

re. **Cierto.** La ectasia dural de la columna lumbar es un importante característica

mi. **Falso.** Vinculado marcadores de ADN, y a veces bioquímica pruebas, pueden ser los únicos métodos disponibles en algunas circunstancias

3.

a. **Falso.** La participación debe, en principio, ser voluntaria

segundo. **Cierto.** El resultado de los programas de cribado poblacional debe ser una mejora en el beneficio para la salud

do. **Falso.** Esta es la especificidad de una prueba

re. **Cierto.** Esto es diferente de la sensibilidad, que se refiere a la proporción de casos afectados que son detectados (es decir, puede haber algunos falsos negativos)

mi. **Cierto.** asesoramiento experto adecuada debe ser parte de la programa de prueba de predicción

4.

a. **Cierto.** Recordemos del resultado en sí, o la interpretación, es con frecuencia inexacta

segundo. **Falso.** La mayor incidencia de una enfermedad grave es que en β- talasemia: 1 en 8 son portadores

do. **Falso.** Esto ha sucedido antes y debe ser uno de los principales preocupación

re. **Falso.** La ventaja radica en informar a la familia de posterior- decisiones reproductivas poste-

mi. **Falso.** El primer ensayo es bioquímica, una medida de tripsina inmuno-reactiva

5.

a. **Falso.** Aunque la frecuencia de la portadora es de 1 en 10, sin cribado de la población se lleva a cabo en el Reino Unido

segundo. **Falso.** En general, a menos que una intervención médica beneficiosa se puede ofrecer, tales pruebas deben ser diferido hasta que el niño tiene la edad suficiente para tomar la decisión

do. **Cierto.** Ellos han estado en funcionamiento desde la década de 1960 y '70

re. **Cierto.** Esta es una de las pruebas más recientes introducidos en el programa

mi. **Falso.** Su función primordial en un departamento de servicio es para el manejo clínico de los pacientes y sus familias

CAPÍTULO 12 : Hemoglobina y las hemoglobinopatías

1. Para los diferentes hemoglobinas:

a. **Falso.** los γ cadena de HbF tiene un parecido cercano a el adulto β cadena, que difieren en 39 aminoácidos

segundo. **Falso.** Esto es cierto para la α y γ sólo cadenas; la β cadena aparece hacia el final de la vida fetal

do. **Falso.** Hay muy pocos α cadenas, que son reemplazados por β cadenas

re. **Falso.** Es una forma de α- talasemia

mi. **Falso.** Tienen una anemia leve y los síntomas clínicos son raros

2. En cuanto a la enfermedad de células falciformes:

a. **Falso.** El efecto es debido a la reducida solubilidad y polimerización

segundo. **Cierto.** La obstrucción de las arterias puede ser el resultado de la formación de células falciformes crisis

do. **Cierto.** Un residuo de valina es sustituida por un ácido glutámico residuo

re. **Falso.** En peligro la vida sepsis puede resultar de la esplénica miocardio

mi. **Cierto.** Estas mutaciones dan lugar a un aminoácido sustitución

3. En cuanto a las variantes de hemoglobina:

a. **Cierto.** Esto se aplica a la mayoría de los conocidos

segundo. **Falso.** Se conocen todos los tipos de mutación

do. **Falso.** hiperplasia de la médula ósea se produce, lo que conduce a cambios físicos tales como una bóveda craneal engrosada

re. **Cierto.** El oxígeno no se libera tan fácilmente a los tejidos

mi. **Cierto.** HbH, por ejemplo, es inestable

4. En cuanto a las hemoglobinas durante la vida:

a. **Falso.** Es una enfermedad hereditaria

segundo. **Falso.** Esto es cierto sólo entre 2 y 7 meses gestación

do. **Falso.** La médula ósea comienza a producir Hb de 6 a 7 meses de vida fetal

re. **Falso.** Cese de la producción de 2 a 3 meses de postnatal vida

mi. **Cierto.** Da lugar a ningún síntoma-Hb cadenas pro ducido son normales

CAPÍTULO 13 : Inmunogenética

1. En relación con el complemento:

a. **Falso.** La cascada también puede ser activado por el alterna- vía tivo

segundo. **Cierto.** niveles de C4 se reducen y la producción de C2b es sin control

do. **Falso.** los niveles de C3 son normales, los niveles de C4 se reducen

re. **Cierto.** C3b adhiere a la superficie de los microorganismos

mi. **Falso.** El complemento es una serie de al menos 20 interactuando proteínas plasmáticas

2. En la inmunología:

a. **Falso.** Se compone de cuatro cadenas de polipéptidos de dos 'Luz' y dos 'pesado'

segundo. **Falso.** Se distribuyen en diferentes cromosomas

do. **Falso.** Los donantes son propensos a compartir haplotipos HLA, que son cruciales para compatibilidad con los tejidos

re. **Cierto.** Estos son variables, la diversidad, la unión, y con- regiones Stant

mi. **Cierto.** receptores de antígenos contienen dos immunoglobulin- igual que los dominios

3. En la inmunidad y la enfermedad inmunológica:

a. **Falso.** Están protegidos por sólo 3 a 6 meses

segundo. **Falso.** Ligada a X SCID es 50% a 60% del total

do. **Cierto.** De células B SCID positivo debido a la deficiencia de JAK3 puede ser subclínicas

re. **Cierto.** Un defecto en cualquiera de las células T función o desarrollo

mi. **Falso.** CGD es un trastorno ligado al cromosoma X de celular mediada inmunidad

4. En las condiciones inmunológicas comunes:

a. **Falso.** Se clasifica como una secundaria o asociada inmunodeficiencia

segundo. **Cierto.** La inmunodeficiencia es generalmente leve y el inmunológico sistema de mejora con la edad como el timo crece; hay una propensión a las infecciones virales en la infancia

do. **Falso.** Las causas de la inmunodeficiencia variable común son poco conocidos y que a menudo es un trastorno de la vida adulta

re. **Falso.** El riesgo para los familiares de primer grado, pero se incrementa el patrón de pedigrí es más sugestivo de herencia multifactorial

mi. **Cierto.** El retraso del crecimiento puede ser el único indicio de una inmu- trastorno nodeficiency

CAPÍTULO 14 : La genética del cáncer ... y Genética del Cáncer

1. En relación con los mecanismos genéticos que conducen al cáncer:

a. **Cierto.** El ejemplo más conocido es leu- mieloide crónica kemia y el cromosoma Filadelfia

segundo. **Falso.** genes supresores de tumores son más comunes que oncogenes

do. **Cierto.** La apoptosis es la muerte celular programada normal,

re. **Falso.** LOH se refiere a la presencia de dos defectuoso alelos en un gen supresor de tumor

mi. **Falso.** Aunque importantes, las mutaciones de APC son parte de una secuencia de cambios genéticos que conducen a cáncer de colon

2. En los síndromes de cáncer familiar (1):

a. **Cierto.** El paradigma era el retinoblastoma y la hipó- ESIS se demostró posteriormente ser correcta

segundo. **Falso.** Las mutaciones en *TP53* se encuentran en muchos tipos de cáncer, pero son de la línea germinal en el síndrome de Li-Fraumeni

do. **Falso.** Se está implicada en MEN-2, pero no MEN-1

re. **Cierto.** Existe un riesgo significativo de pólipos del intestino delgado y cáncer duodenal

mi. **Cierto.** Las mujeres con esta condición tienen un riesgo de por vida de hasta 50%

3. En los síndromes de cáncer familiar (2):

a. **Cierto.** Este síndrome se alélica con la enfermedad de Cowden, en que el cáncer papilar de tiroides puede ocurrir

segundo. **Cierto.** El riesgo de por vida puede estar en la región de 16%

do. **Falso.** los *BRCA1* y *BRCA2* genes que no tienen en cuenta todos los cánceres de mama familiar

re. **Falso.** El riesgo de cáncer de mama para las mujeres *BRCA1* o *BRCA2* portadores es 60% a 85%

mi. **Falso.** La figura es de aproximadamente 15%

4. En los síndromes de cáncer familiar (3):

a. **Falso.** hemangioblastoma cerebeloso es un tumor común en la BVS

segundo. **Falso.** Este tumor se ve en la enfermedad MEN-2 y VHL

do. **Cierto.** También hay un mayor riesgo de mama familiar cáncer

re. **Cierto.** manchas de melanina en el síndrome de Peutz-Jeghers, basal carcinomas de células en el síndrome de Gorlin, y tumores de la piel en forma de Muir-Torre del síndrome de Lynch

mi. **Falso.** La figura es aproximadamente un tercio

5. En la prevención del cáncer y la detección:

a. **Cierto.** El carcinoma renal de células claras es un riesgo significativo de BVS

segundo. **Falso.** Es más fácil de detectar el cáncer de mama en un mammogra- PHY en mujeres posmenopáusicas

do. **Falso.** Se debe comenzar en el nacimiento

re. **Falso.** Se aconseja el cribado en varios antecedentes familiares esce- narios que no cumplen los criterios de Ámsterdam

mi. **Falso.** Está muy indicado en la PAF, pero no en las mujeres positivo para *BRCA1* mutaciones

CAPÍTULO 15 : La farmacogenética, la medicina personalizada y el Tratamiento de las enfermedades genéticas

1. medicamentos tiopurina utilizados para tratar la leucemia:

a. **Cierto.**

segundo. **Cierto.** Se utilizan para el tratamiento de trastornos autoinmunes y para prevenir el rechazo del trasplante de órganos

do. **Falso.** Ellos pueden ser tóxicos en 10% a 15% de los pacientes

re. **Cierto.** Estos incluyen leucopenia y daño hepático grave

mi. **Cierto.** Variantes en el *TPMT* gen están asociadas con toxicidad tiopurina

2. Las enzimas del hígado que muestran la variación genética de la expresión y por lo tanto influyen en la respuesta a fármacos incluyen:

a. **Cierto.** deficiencia completa de esta enzima provoca tipo 1 la enfermedad de Crigler-Najjar

segundo. **Falso.** N-acetiltransferasa (NAT2) influencias de variación el metabolismo de la isoniazida

do. **Falso.** Ausencia de ALDH2 (acetaldehído deshidrogenasa) se asocia con un respuesta de enrojecimiento aguda al alcohol

re. **Cierto.** Aproximadamente el 5% a 10% de la pobla- Europea ción son metabolizadores lentos de debrisoquina a causa de una variante homocigota en el gen CYP2D6

mi. **Cierto.** variantes CYP2C9 se asocian con una disminución de metabolismo de la warfarina

3. Ejemplos de enfermedades en las que el tratamiento puede ser influenciado por la farmacogenética incluyen:

a. **Falso.** Los pacientes con mutaciones de la glucoquinasa son por lo general tratados con la dieta sola

segundo. **Cierto.** Pacientes con *HNF-1A* Las mutaciones son sensibles a las sulfonilureas

do. **Cierto.** Abacavir es un fármaco eficaz, pero aproximadamente el 5% de los pacientes que muestran hipersensibilidad potencialmente mortal

re. **Cierto.** Algunos pacientes presentan reacciones adversas a la droga felbamato

mi. **Cierto.** inactivadores lentos de la isoniazida son más propensos a sufrir efectos secundarios

4. Los métodos utilizados actualmente para tratar la enfermedad genética incluyen:

a. **Falso.** la terapia génica de células germinales se considera inaceptable capaces, debido al riesgo de transmisión de los cambios genéticos a las generaciones futuras

segundo. **Cierto.** Por ejemplo, se utiliza el trasplante de médula ósea para tratar diversas inmunodeficiencias hereditarias

do. **Cierto.** Los ejemplos incluyen la sustitución de factor VIII o IX en pacientes con hemofilia

re. **Cierto.** Por ejemplo, restringido fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria

mi. **Falso.** Este tratamiento potencial ha sido probado en animales modelos

5. La terapia génica puede ser entregado por:

a. **Cierto.** Los liposomas se utilizan ampliamente, ya que son seguros y pueden facilitar la transferencia de genes grandes

segundo. **Cierto.** *CFTR* ensayos de terapia génica han utilizado adeno- vectores virales asociados

do. **Falso.** Los oligonucleótidos antisentido necesitan ser entregados a las células diana

re. **Cierto.** Los lentivirus pueden ser útiles para la entrega de genes a las células que no se dividen

mi. **Cierto.** Un ejemplo es la inyección de plásmido-Borne factor IX en fibroblastos de pacientes con hemofilia B

6. La terapia génica se ha utilizado con éxito para tratar a los pacientes con las siguientes enfermedades:

a. **Falso.** Los ensayos han demostrado la entrega segura de la *CFTR* gene a los pasajes nasales pero el tratamiento realmente eficaz de la fibrosis quística aún no ha sido demostrado

segundo. **Cierto.** Un número de pacientes han sido tratados con éxito- totalmente, aunque se expresó preocupación cuando dos chicos desarrollaron leucemia

do. **Falso.** Esto será difícil debido a que el número de α- y β- cadenas de globina debe ser igual o un fenotipo de talasemia podrían resultar

re. **Cierto.** Algunos pacientes han sido capaces de reducir su factores de coagulación exógenos

mi. **Cierto.** Aunque los primeros intentos no tuvieron éxito, dos los pacientes han sido tratados con éxito por la transferencia de genes ex vivo

7. métodos de terapia génica potencial para el cáncer incluyen:

a. **Cierto.** Un ejemplo es el inhibidor de proteína quinasa se utiliza para tratar la leucemia mieloide crónica

segundo. **Cierto.** Quizás a través de la sobreexpresión de interleucinas

do. **Falso.** factores antiangiogénicos pueden ser utilizados para reducir suministro de sangre a los tumores

re. **Cierto.** La interferencia de ARN es una técnica nueva y prometedora que puede usar para dirigir genes sobreexpresados asociados con cánceres

mi. **Cierto.** Una serie de ensayos están en curso para determinar la utilidad de esta técnica

CAPÍTULO 16 : congénita Anomalías dismórfico síndromes, y la dificultad de aprendizaje

1.

a. **Falso.** La figura es de aproximadamente 25%

segundo. **Cierto.** Esta es la cifra de los estudios cromosómicos. Eso podría ser mucho mayor si se podrían incluir todas las alteraciones de un solo gen letal

do. **Falso.** La figura es 2-3%

re. **Falso.** Este es un ejemplo de deformación

mi. **Cierto.** 'Secuencia' implica una cascada de eventos trazada a una única anormalidad

2.

a. **Falso.** El síndrome es correcta debido a la altamente reco- naturaleza nizable de la condición

segundo. **Falso.** Se ha encontrado que es debida a mutaciones en un solo gene, *NSD1*

do. **Cierto.** La cifra varía entre las poblaciones y es rebajado por la ingesta de ácido fólico periconcepcional

re. **Falso.** Esta entidad bien definida es un autosómica recesiva condición

mi. **Cierto.** Puede ser cromosómica, autosómico dominante, y autosómica recesiva

3.

a. **Cierto.** Un teratógeno representa un producto químico o tóxico ruptura

segundo. **Cierto.** agenesia renal provoca oligohidramnios, lo que conduce a talipes a través de deformación

do. **Falso.** Un aumento significativo en diversos defectos de las extremidades ocurre

re. **Cierto.** Hay un efecto generalizado sobre un tejido particular, tal como hueso o la piel

mi. **Falso.** La cifra es mucho más alta, aproximadamente a 50%

4. En relación a las influencias maternas en el desarrollo fetal:

a. **Cierto.** defectos visuales sordera y diversas son características

segundo. **Falso.** El primer trimestre es mucho más peligroso

do. **Cierto.** son posibles defectos vertebrales en cualquier nivel, INCLUYENDO ing agenesia sacra

re. **Falso.** Esto es cierto para algunas poblaciones, no todos

mi. **Cierto.** estenosis de la arteria pulmonar periférica en el caso de rubéola congénita

5. En las condiciones que son a menudo no mendeliano:

a. **Cierto.** La incidencia es de entre 1 en 500 y 1 en 1000

segundo. **Falso.** Bajo riesgo de recurrencia porque se considera que no que es genético en muchos casos

do. **Falso.** Se requieren grandes estudios de muchas familias

re. **Cierto.** síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un defecto de cho- LESTEROL metabolismo, que afecta a la vía de la erizo Sónico

mi. **Falso.** La cifra es de hasta 10 casos por cada 1.000

CAPÍTULO 17 : Trastornos de los Cromosomas

1. En relación con las aneuploidías:

a. **Cierto.** el número de cromosomas fue identificado en 1956, la estructura del ADN en 1953

segundo. **Cierto.** Una amplia variedad de cariotipos anormales se producen en abortos espontáneos pero 45, x es la única más común

do. **Falso.** Se estima que el 80% de todo el síndrome de Down fetos se pierden espontáneamente

re. **Cierto.** Aunque el riesgo de síndrome de Down aumenta con la edad materna, la gran proporción de bebés nacidos de madres más jóvenes significa que la mayoría de los bebés con síndrome de Down nacen de este grupo

mi. **Falso.** Una pequeña proporción tiene un CI en el extremo inferior de el rango normal

2. En relación con trastornos cromosómicos comunes:

a. **Falso.** Estos niños generalmente mueren en cuestión de días o semanas de nacimiento

segundo. **Falso.** Los varones con síndrome de Klinefelter (47, XXY) son generalmente infértiles

do. **Cierto.** Esto representa una proporción sustancial de los casos

re. **Falso.** Esto no se observó en ninguno de disomía uniparental o casos centro defecto de impronta

mi. **Cierto.** La deleción en 22q11.2 es una región 3Mb flanqueado por secuencias de ADN muy similares

3. En condiciones de microdeleción:

a. **Cierto.** Probablemente debido a la haploinsuficiencia de elastina

segundo. **Falso.** La cardiopatía congénita no es una característica reconocida del síndrome de Prader-Willi

do. **Falso.** El cromosoma 11p13, y puede ser una característica de síndrome de WAGR y de Beckwith-Wiedemann

re. **Cierto.** Una mutación en *PAX6* o una deleción que abarca en este locus 11p15

mi. **Cierto.** fenotipos conductuales pueden ser muy informativo (Por ejemplo, síndrome de Smith-Magenis)

4.

a. **Falso.** La cifra es de aproximadamente 1 en 1000

segundo. **Falso.** IQ se reduce en un 10 a 20 puntos, pero el aprendizaje dificultades no son una característica

do. **Cierto.** La otra línea celular puede ser normal, pero también podría contener Y-cromosoma material de

re. **Falso.** Ellos tienen una fertilidad normal

mi. **Cierto.** Esto ocurre debido a la inestabilidad de ADN

5.

a. **Cierto.** La mutación pasa de una transmisión normal de masculina a sus hijas trabajo idénticas

segundo. **Falso.** Además de FRAXA, también hay FRAXE y FRAXF, aunque son poco frecuentes

do. **Cierto.** síndrome de insensibilidad a andrógenos puede presentar en de esta manera

re. **Falso.** Esto no es fiable. el análisis de ADN es necesario

mi. **Falso.** La cifra es de alrededor de 10% a 15%

CAPÍTULO 18 : Errores innatos del metabolismo

1. En la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH):

a. **Cierto.** El defecto de la enzima más común es 21-hidroxilasa deficiencia

segundo. **Cierto.** Esto ocurre en las formas raras: 3 β- deshidrogenasa, 5 α- reductasa, y desmolasa deficiencias

do. **Cierto.** La hiponatremia e hiperpotasemia pueden ser graves y dar lugar a un colapso circulatorio

re. **Falso.** Cortisol y fludrocortisona se requieren para toda la vida en CAH perdedora de sal

mi. **Falso.** La fertilidad se reduce en forma perdedora de sal

2. La fenilcetonuria:

a. **Falso.** Hay una forma benigna, así como anomalías de la síntesis del cofactor

segundo. **Falso.** La restricción dietética de fenilalanina es necesario sólo durante la infancia y el embarazo

do. **Cierto.** Estas son características si no se trata

re. **Cierto.** Los individuos afectados han reducido pigmento y son justa

mi. **Falso.** Un camino diferente

3. La hepatomegalia es una característica importante de:

a. **Cierto.** Hepatomegalia es una característica de la mayoría de las mucopolisacaridosis

segundo. **Cierto.** Hepatomegalia es una característica de la mayor parte del glucógeno trastornos de almacenamiento, aunque no todos

do. **Falso.** Esto no es una función, incluso en el llamado hepática Las porfirias

re. **Cierto.** Este es uno de los de almacenamiento Esfingolipidosis-lípido enfermedades

mi. **Falso.** La cirrosis puede ocurrir en el no tratado

4. En cuanto a los trastornos mitocondriales:

a. **Falso.** Los principales patrones de herencia se aplicarán también cuando proteínas mitocondriales están codificadas por genes nucleares

segundo. **Cierto.** Especialmente en NARP y MIDD, respectivamente

do. **Cierto.** Hay 37 productos génicos

re. **Falso.** enfermedad de Leigh es genéticamente heterogénea

mi. **Cierto.** los *G4.5* gen está mutado, urinario 3-methyglutaácido cónica se eleva, pero el enlace que queda por esclarecer

5. En cuanto a las condiciones metabólicas:

a. **Cierto.** El ciclo de la carnitina es importante para de cadena larga transporte de ácidos grasos a la mitocondria

segundo. **Cierto.** 90% de los alelos se deben a la misma mutación y cribado de la población neonatal se ha sugerido

do. **Falso.** Estos son los errores innatos del transporte de cobre metabolismo

re. **Cierto.** Estas características deben impulsar la investigación del acidurias orgánicos y trastornos mitocondriales, entre otros

mi. **Falso.** características radiológicas importantes pueden verse en trastornos peroxisomales y almacenamiento

CAPÍTULO 19 : Trastornos Mainstream monogénicas

1. Enfermedad de Huntington:

a. **Falso.** inestabilidad meiótica es mayor en la espermatogénesis que en la ovogénesis

segundo. **Cierto.** Esto se ha demostrado en estudios en Venezuela

do. **Falso.** La duración es de aproximadamente 15 a 20 años

re. **Cierto.** Esto es así para los alelos penetrancia reducida de 36 a 39 repeticiones

mi. **Falso.** Un cierto grado de deterioro cognitivo puede ser parte de la fase sintomática temprana de HD, pero la demencia es un desarrollo posterior

2. La distrofia miotónica:

a. **Falso.** La somnolencia es común

segundo. **Falso.** hipotonía neonatal

do. **Cierto.** A través de una proteína CUG de unión al ARN, que interfiere con una variedad de genes

re. **Cierto.** Una característica importante de la distrofia miotónica y la anormalidad definir de muchas canalopatías

mi. **Falso.** Distrofia miotónica tipo 2 se debe a un par 4-base elemento de repetición, (CCTG) *norte*

3.

a. **Falso.** La mutación Phe508del es el más común

segundo. **Cierto.** El politimidina tracto-5T, 7T, y 9T-puede ser correlacionado con diferentes fenotipos CF

do. **Falso.** Esto es cierto para la mayoría de las cardiaca hereditaria arritmias; cardiomiopatías son a menudo de defectos en las proteínas del músculo sarcoméricas

re. **Cierto.** Este complejo de glicoproteína en el miem- músculo brana contiene una variedad de unidades; defectos en estos causan diversas distrofias del anillo óseo

mi. **Falso.** Estos pacientes tienen una inteligencia normal

4.

a. **Falso.** Ellos son buenos candidatos conforme a la corriente pensando

segundo. **Falso.** Es sólo un componente del sistema esquelético criterios

do. **Falso.** Se cree que es un trastorno totalmente penetrante

re. **Cierto.** Esto no suele ser grave, pero es una característica reconocida

mi. **Falso.** Ocurre justo lo contrario

5. En condiciones neuromusculares:

a. **Falso.** Esta es una clasificación neurofisiológica

segundo. **Cierto.** Autosómica dominante, autosómica recesiva, y X-linked

do. **Cierto.** Las mutaciones en la proteína de la mielina periférica afectan Las células de Schwann

re. **Falso.** Ellos no son buenas pruebas discriminatorias y DNA análisis debe realizarse

mi. **Falso.** Se trata de una arritmia cardiaca hereditaria

CAPÍTULO 20 : Pruebas prenatales y Genética Reproductiva

1. En las pruebas prenatales:

a. **Falso.** Todavía se lleva a cabo principalmente en torno a las 16 semanas gestación

segundo. **Falso.** También se derivan del amnios y urinario fetal epitelio de las vías

do. **Falso.** Hay un pequeño riesgo de causar anomalías en las extremidades; CVS no se debe realizar antes de la gestación 11 semanas

re. **Falso.** Hay un pequeño pero significativo riesgo de una diferente cariotipo debido a mosaicismo placentario confinado

mi. **Falso.** escaneo anomalía fetal se lleva a cabo normalmente la gestación de alrededor de 20 semanas porque la detección anterior no es suficientemente sensible

2. En cuanto a los marcadores prenatales:

a. **Cierto.** Esto forma parte de la prueba triple

segundo. **Cierto.** Esto forma parte de la prueba triple

do. **Falso.** En la trisomía 18 todos los marcadores séricos maternos son bajos

re. **Falso.** La mejor cifra alcanzada es de aproximadamente 86%

mi. **Cierto.** Hay dos fetos en lugar de uno

3.

a. **Falso.** La precisión es mayor que 99%

segundo. **Cierto.** especialmente aneuploidías

do. **Cierto.** Probablemente debido a la presencia de espesado meconio

re. **Cierto.** La mayoría de los casos de síndrome de Down se deben a meiótica no disyunción

mi. **Cierto.** Es poco probable que tenga efectos clínicos diferentes en diferentes miembros de una misma familia

4. En la reproducción asistida:

a. **Falso.** Se requiere una licencia de la HFEA

segundo. **Falso.** No es ilegal, pero sí requiere una licencia HFEA

do. **Cierto.** Esto se llevó a cabo para evitar la presencia de extra- espermatozoides nea

re. **Falso.** La figura es aproximadamente 25% a 30%

mi. **Falso.** trastornos de los cromosomas son el grupo más grande

5.

a. **Cierto.** Las anomalías cromosómicas están presentes en 10% a 12% de los hombres con azoospermia u oligospermia severa, algunos de ellos hereditario

segundo. **Falso.** La regla es que no hay más de 10 embarazos puede el resultado de un donante

do. **Falso.** Ellos tienen derecho a conocer la identidad de su progenitor donante pero sólo cuando llegan a la edad de 18 años

re. **Falso.** NIPT tendrá aplicaciones cada vez mayores, pero no lo hará sustituir totalmente otros métodos, por ejemplo, ultrasonido

mi. **Falso.** La cifra es de aproximadamente 1 en 7

CAPÍTULO 21 : Asesoramiento genetico

1.

a. **Falso.** Este es el consultante, el probando es la afectada individual

segundo. **Falso.** La retinitis pigmentosa puede seguir todas las Pat- principal charranes de la herencia

do. **Falso.** Es mucho más de transferencia de información relevante, presentación de opciones, y la facilitación de la toma de decisiones de cara a decisiones difíciles

re. **Falso.** orientación no directiva es el objetivo, porque pacientes / clientes deben hacer sus propias decisiones

mi. **Cierto.** Los pacientes no recuerdan la información de riesgo acu- rado y hay otras medidas importantes de la satisfacción del paciente

2.

a. **Falso.** El riesgo es aproximadamente dos veces el fondo riesgo

segundo. **Cierto.** Esta es una relación de segundo grado

do. **Falso.** El riesgo es más o menos 25%

re. **Falso.** Es perfectamente normal en muchas sociedades

mi. **Falso.** Se refiere a cualquier cosa, desde, por ejemplo, tío- asociaciones sobrina (segundo grado) a terceros primos (séptimo grado)

3.

a. **Falso.** Los sentimientos de culpa de los padres y abuelos común cuando una enfermedad genética se diagnostica por primera vez en un niño

segundo. **Falso.** Muchos pacientes tomar la decisión que tendría hecho antes con el asesoramiento genético, pero después de la orientación que debería ser mucho mejor informados

do. **Cierto.** El riesgo de cada abuelo es de 1 en 64

re. **Falso.** Tal práctica es fuertemente desanimado y la indicaciones para las pruebas genéticas deben ser los mismos

mi. **Falso.** grupos de apoyo a pacientes buenas tienen un papel muy importante, y los pacientes / familias mismas se convierten en los expertos por su condición

Las respuestas basado en casos

CAPÍTULO 6 : Patrones de herencia

Caso 1

1. Es posible que los problemas descritos en miembros de la familia no están relacionadas, pero esto es poco probable. Si la condición se ha pasado del abuelo materno, o bien es autosómica dominante con la variabilidad, o ligada al cromosoma X. Es necesario tener en cuenta ambas posibilidades, ya que esto afectará el asesoramiento genético y puede determinar qué se llevan a cabo pruebas genéticas.

2. Las ataxias espinocerebelosa son un grupo genéticamente heterogéneo de condiciones que suelen seguir la herencia autosómica dominante y podrían presentar de esta manera. Una forma de paraparesia espástica hereditaria es posible, también genéticamente heterogéneos, pero por lo general sigue la herencia autosómica dominante, aunque se describen formas recesivos y ligados al cromosoma X. Aparte de estos, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X debe ser considerado, sobre todo porque el hombre tiene signos de problemas cognitivos y de comportamiento. Esto es muy importante, no sólo porque puede presentar temprano en la vida, sino también por el potencial de insuficiencia suprarrenal.

caso 2

1. Además de la información detallada historia familiar, es de rutina en los casos de pérdida auditiva neurosensorial congénita (HNS) para explorar la posibilidad de infección congénita (que puede ser imposible en adultos después de este paso del tiempo), se comprometen ojo (síndrome de Usher) y cardiaca investigaciones (síndrome LangeNielsen Jervell y), realizar la exploración MRI del oído interno (síndrome de Pendred) y audiogramas parentales.

2. Es probable que *ella* HNS tiene autosómico recesivo, dado que ella tiene un hermano afectado; *él* También puede tener autosómica recesiva HNS, en cuyo caso sus hijos pueden tener un 100% de probabilidad de heredar HNS, o una probabilidad muy baja debido a que su sordera es probablemente debido a mutaciones en diferentes genes. Sin embargo, también es posible que él ha ligado al cromosoma X sordera recesiva con las consecuencias asociadas para sus hijos y nietos a través hijas.

caso 3

1. La información *mayo* es correcta, pero, dada la clínica diagnóstico de osteogénesis imperfecta, probablemente no lo es y otras posibilidades debe ser considerado y les explicó.

2. La mayoría de las formas de osteogénesis imperfecta (huesos de cristal) siguen la herencia autosómica dominante, aunque hay formas raras que siguen herencia autosómica recesiva. Hermanos recurrencia, cuando ninguno de los padres tiene signos o síntomas, puede explicarse por células somáticas y / o mosaicismo germinal en uno de los padres. El riesgo para la descendencia de los afectados sería entonces 50% (es decir, alto). También es importante en tales casos a considerar la posibilidad de un diagnóstico no genético, a saber, la lesión no accidental. La confirmación del diagnóstico es por lo tanto importante.

CAPÍTULO 7 : Población y Matemáticas Genética

Caso 1

1. Evidentemente, es esencial saber si la condición de que se trate ha ocurrido alguna vez a sabiendas de las familias de cualquiera de los dos consultandos. Si esto hubiera ocurrido, sería potencialmente modificar el riesgo portador para uno de los consultandos independientemente de la frecuencia de la enfermedad en su población.

2. Suponiendo que el trastorno en cuestión no se ha producido previamente en la familia, la frecuencia de portadora en la población A es de 1 en 50, y en la población B 1 en 15. El riesgo en el primer embarazo es por lo tanto 1/50 × 1/15 × 1/4 = 1/3000.

caso 2

1. A partir de las cifras dadas, cuatro casos en la ciudad parecen ser nuevas mutaciones, es decir, cuatro nuevas mutaciones por cada 100.000 genes heredados. La tasa de mutación es, por tanto, un 1 por 25.000 gametos.

2. Nuevas tasas de mutación deben basarse en el nacimiento *incidencia* en lugar de la población *predominio*. La muestra de población es relativamente pequeña y puede haber sesgo de verificación. Por ejemplo, si hay sesgo hacia una, población jubilada mayor, la proporción que es reproductivamente activo puede ser pequeño y las figuras distorsionadas por la migración de las personas más jóvenes de distancia de la ciudad. Además, los casos de los cuatro 'nueva mutación' debe ser verificada mediante examen adecuado de los padres.

CAPÍTULO 8 : Cálculo del Riesgo

Caso 1

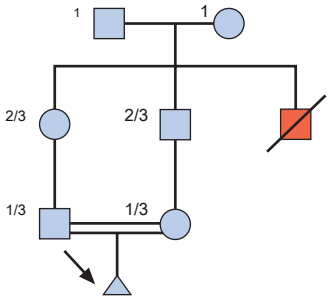
1. Cada uno de los hermanos de la tía afectado tiene la oportunidad de ser un portador; Por lo tanto, cada uno de los primos tiene la oportunidad de ser portador. La posibilidad de que el primer bebé de la pareja se vea afectado es 1/3 × 1/3 × 1/4 = 1/36.

2. A pesar de que los estudios genéticos no se pueden realizar directamente en el individuo fallecido, el análisis de ADN se pueden ofrecer a otros miembros de la familia en un intento de identificar las mutaciones causantes de síndrome de Hurler. Si hay alguna duda sobre el diagnóstico original, sino que también podría valer la pena en busca de las mutaciones del síndrome de Hunter, que se asemeja mucho síndrome de Hurler, aunque está ligada al cromosoma X. Si

tabla 1

Probabilidad	Es un portador	No es un portador
Anterior	1/2	1/2
(2 hijos normales) condicionales	**1/2 × 1/2**	1
Articulación	1/2	1/2
Posterior	1/8 / (1/8 + 1/2) = 1/5	

hay incertidumbre acerca de los resultados de las pruebas prenatales bioquímica para el síndrome de Hurler se puede ofrecer por sus embarazos (no síndrome de Hunter, porque esta estructura de la familia significa que el feto no está en riesgo de síndrome de Hunter ligada al cromosoma X).



caso 2

1. Un simple cálculo de Bayes se puede realizar, teniendo en cuenta que ella ha tenido dos hijos normales (tabla 1). Por lo tanto, ella tiene un quinto, o el 20%, la oportunidad de ser portador.

2. Hay una buena probabilidad de identificar la mutación del gen del factor VIII, ya sea en su hermano o tío si alguno de ellos está todavía vivo. Si es así, entonces debería ser posible determinar su estado de portador definitivamente. Si no, el análisis de mutación puede ser ofrecido a ella, así como las pruebas de los niveles de factor VIII y antígeno del factor VIII-relacionado, aunque las últimas pruebas no son necesariamente discriminatoria. análisis de ligamiento de ADN también podría intentarse si muestras de ADN apropiadas están disponibles, incluyendo los de sus hijos no afectados.

CAPÍTULO 9 : Genética del desarrollo

Caso 1

1. La combinación de macrocefalia, queratoquiste, y carcinomas de células basales se produce en Gorlin (células de carcinoma nevoide basal) síndrome. Es comprensible que la hidrocefalia sería la principal preocupación, pero cierto hidrocefalia es inusual en el síndrome de Gorlin. Esta condición debe estar en el diagnóstico diferencial de un niño con macrocefalia, con la exploración adecuada de la historia familiar. Otras condiciones macrocefalia a considerar son el síndrome de Sotos y el síndrome de Cowden, pero ninguno de estos incluye un queratoquiste.

2. El padre del niño es un portador obligado para el *PTCH* gene mutación que causa el síndrome de Gorlin en la familia. Él debe ser examinado periódicamente (al menos anualmente) por radiografía para queratoquiste, y estar bajo vigilancia periódica por un dermatólogo para los carcinomas de células basales. suponiendo una *PTCH* se identifica la mutación de genes, las pruebas de predicción debe se ofrecerá a los miembros de la familia en situación de riesgo que deseen aclarar su situación.

caso 2

1. Esta combinación de anomalías sugiere fuertemente una de las condiciones ciliopathy, de los que ahora se conoce una amplia gama. Surgen debido a la defectuosa cilios que son ubicuos en las superficies celulares y crucial para el desarrollo normal. Casi todos siguen herencia autosómica recesiva.

2. Los hallazgos en la ecografía no siempre distinguen una de las más graves síndromes polidactilia corto costilla de la distrofia torácica asfixiante de Jeune o el síndrome de Ellis van Crefeld. examen de ultrasonido detallada del corazón fetal se indica, así como mediciones seriadas de la tamaño del pecho debido al riesgo postnatal de la insuficiencia respiratoria. estructuras urogenitales deben ser cuidadosamente evaluados.

caso 3

1. Las dos causas más probables de la inversión del sexo en una 'niña' joven son el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (AIS), que está ligado al cromosoma X y los resultados de mutaciones en el receptor de andrógenos (*ARKANSAS)* de genes, y las mutaciones en el *SRY* gen en el cromosoma Y.

2. análisis de la mutación tanto en la *Arkansas* y *SRY* Los genes pueden ser realizado para determinar la base genética de la reversión sexual. Es muy importante investigar y localizar, si está presente, restos de tejido gonadal, ya que esto tendrá que ser eliminado para evitar el riesgo de transformación maligna. Debido a esto, los padres deben dar una explicación completa, pero el sexo fenotípico del niño deben ser afirmados como femenina.

CAPÍTULO 10 : Enfermedad común, poligénica y multifactorial Genética

Caso 1

1. Prueba para el factor V Leiden y la variante de protrombina G20210A es apropiado. Un resultado positivo proporcionaría un riesgo más precisa de su desarrollo y tromboembolismo informaría a su elección de métodos anticonceptivos. La heterocigosidad para el factor V Leiden o la variante de protrombina G20210A aumentaría su riesgo por cuatro a cinco veces. La homocigosis o heterocigosis compuesto aumentaría su riesgo hasta en 80 veces.

2. Los resultados negativos para el factor V Leiden y la variante 20210A de la protrombina en el consultand deben interpretarse con precaución, ya que hasta el 50% de los casos de trombosis venosa no están asociados con estos factores de riesgo genéticos.

caso 2

1. El caso índice podría tener diabetes tipo 1 (DM1), la diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY). Debido a que ambos tienen una audición normal, el diagnóstico de la diabetes de herencia materna y sordera (mitocondrial) es poco probable. DM1 y DM2 muestran la herencia multifactorial con factores ambientales juegan un papel, además de los factores predisponentes genéticos de susceptibilidad. MODY muestra la herencia autosómica dominante.

2. El riesgo del hermano de desarrollar diabetes es del 6%, 35% o 50%, respectivamente. Si se descubre que su hermana de tener una mutación en uno de los genes causantes de MODY, que luego podría optar por las pruebas genéticas predictivas. Una prueba negativa reduciría su riesgo a la de la población. Una prueba positiva permitiría

seguimiento regular con el fin de realizar un diagnóstico precoz de la diabetes y evitar complicaciones de la diabetes a la diabetes de larga data sin diagnosticar.

caso 3

1. En general, el riesgo de epilepsia a familiares de primer grado es de alrededor de 4%. Sin embargo, la madre y la hija se ven afectados aquí, lo que sugiere la posibilidad de una forma mendeliana de la epilepsia. Por otra parte, parece que ambos tienen un resultado anormal en imágenes del cerebro y tomografías computarizadas de la madre debe ser localizado y revisado por un experto neuroradiologist. En esta etapa, una explicación de tanto herencia autosómica dominante y ligada al cromosoma X es apropiado, así como la posibilidad de que los dos casos de epilepsia son una coincidencia.

2. La condición de que los médicos de la madre mencionan casi seguramente habría sido la esclerosis tuberosa (TS), que sigue la herencia autosómica dominante. Una evaluación más profunda de la madre y la hija en busca de signos clínicos de TS podría ser indicada y las pruebas genéticas tiene una alta probabilidad de encontrar una mutación. Sin embargo, los nódulos en las paredes del ventrículo lateral pueden ser patognomónica de heterotopía nodular periventricular bilateral (BPVNH) y las imágenes deben ser revisados por alguien que puede reconocer esto. BPVNH es una anormalidad de la migración neuronal y se hereda como una condición dominante ligada a X, causado por mutaciones en el filamin-A (*FLNA)* gen, por lo que la prueba puede ser ofrecido. En general, las formas mendelianas de la epilepsia son raros, aparte de los principios de las encefalopatías epilépticas infantiles genéticamente heterogéneas.

caso 4

1. No necesariamente. Muchas personas con mutaciones del gen de la glucoquinasa son asintomáticos y se detecta su hiperglucemia leve únicamente en el cribado (exámenes médicos de rutina, durante el embarazo o enfermedades intercurrentes). La diabetes gestacional en la hermana del padre plantea la clara posibilidad de que la mutación podría haber sido heredado de su lado de la familia.

2. La identificación de un gen de la glucoquinasa es 'buenas noticias', porque la hiperglucemia leve es probable que sea estable durante toda la vida, tratado sólo con la dieta (excepto durante el embarazo) y es poco probable que resulte en complicaciones diabéticas. pruebas de cascada puede ser ofrecido a otros familiares. Si la mutación se ha heredado del padre, la hermana de su padre y su hijo pueden ser probados. La hermana podría evitar la ansiedad de tener un niño diagnosticado con la hiperglucemia sin explicación.

CAPÍTULO 11 : La detección de enfermedad genética

Caso 1

1. Análisis de mutación en el fibrilina-1 (*FBN1)* génica, por Marfan síndrome, es posible que el consultante pero no garantizados para identificar una mutación incluso si el diagnóstico clínico es confianza se reportan-muchas variantes de significado incierto. En realidad, si la historia familiar es negativo y el paciente no cumple con los criterios clínicos para el diagnóstico, la mayoría de los genetistas podrían no realizan esta prueba. Si el ADN del padre fallecido está disponible, puede ser posible analizar esto para una gama de 'aortopathy' genes conocidos, pero el rendimiento positivo es baja. Las pruebas genéticas en este escenario es poco probable que sea útil.

2. La importante complicación potencialmente mortal del síndrome de Marfan es progresiva dilatación de la raíz aórtica que impliquen un riesgo de disección. Las personas con un diagnóstico de certeza se debe seguir por lo menos hasta la edad de 30 años. Si hay dudas sobre el diagnóstico, la detección cardíaca regular es probablemente una precaución razonable para todos aquellos en riesgo hasta su mediados de los años 20.

caso 2

1. La sensibilidad es la proporción de verdaderos positivos detectados por el ensayo, es decir, 45/50 (es decir, 45 + 5) = 90%. La especificidad es la proporción de verdaderos negativos detectados por el ensayo, es decir,
(99,190 los casos no afectados que dan negativo) / 99 190 + 760 (los casos no afectados que dan positivo) = 99,2%.

2. El valor predictivo positivo es la proporción de casos con una prueba positiva que realmente tienen la enfermedad, es decir, 45/805 =
5,6%.

CAPÍTULO 12 : Hemoglobina y las hemoglobinopatías

Caso 1

1. El origen étnico de la pareja y la limitada información debe sugerir la posibilidad de un trastorno hematológico.
α- La talasemia es la causa probable de muerte fetal, hidropesía sea secundario a la insuficiencia cardíaca, que a su vez es secundaria a anemia. isoinmunización Rhesus y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son otras posibilidades. Las formas severas de la enfermedad cardíaca congénita se asocian frecuentemente con hidropesía, pero la posibilidad de una recurrencia entre hermanos (que se produjo en la historia del caso) es baja, a menos que hubiera una recurrencia de múltiples anomalías, como resultado de una translocación recíproca balanceada para el que uno de los padres es un portador equilibrado. Hay muchas otras causas de hidropesía recurrentes y éstos tendrían que ser considerados, incluyendo rara, displasias esqueléticas letales y una amplia gama de enfermedades metabólicas.

2. Un recuento completo de sangre, grupos sanguíneos, la electroforesis de Hb, y autoanticuerpos materna y pantallas de deficiencia de glucosa-6-fosfato se debe realizar para la pareja. El análisis de ADN puede detectar la mutación común que se observa en el sudeste asiático, que luego que sea posible ofrecer el diagnóstico prenatal genético mediante la toma de muestras de vellosidades coriónicas. Si no hay ningún trastorno se identifica por estas investigaciones es poco probable que se realicen nuevos avances diagnósticos menos que la pareja tiene otro embarazo afectado que puede ser investigado a fondo por el examen del feto, incluyendo las pruebas genéticas.

caso 2

1. Esta presentación es consistente con porfiria intermitente aguda y síndrome urémico hemolítico. Sin embargo, el origen étnico también debe sugerir la posibilidad de la enfermedad de células falciformes. El contenido de la orina oscura, y las pruebas específicas para la porfiria, ayudarán a diferenciar estos, y una prueba de células falciformes debe ser realizada.

2. Si el diagnóstico es la enfermedad de células falciformes hay varios agentes que se pueden probar para reducir la frecuencia de células falciformes hidroxiurea -crisis- en particular. La profilaxis con penicilina es importante para reducir el riesgo de infecciones neumocócicas graves, y la familia se debe ofrecer asesoramiento genético y el cribado en cascada de los familiares.

CAPÍTULO 13 : Inmunogenética

Caso 1

1. La naturaleza de los síntomas de su abuelo son bastante dolor no específico de devolución y la artritis son muy comunes en la población general. Sin embargo, es sin duda *posible* que también tenía la espondilitis anquilosante, una forma de entesitis (inflamación en el sitio de inserción de un ligamento o tendón en el hueso) con afectación de las articulaciones sinoviales, como la heredabilidad es mayor que 90%.

2. Aproximadamente el 95% de los pacientes con espondilitis anquilosante son positivos para el antígeno HLA-B27; Sin embargo, en la población general esta prueba sólo tiene un valor predictivo positivo bajo. Sus hijos tienen una probabilidad del 50% de ser HLA-B27 positivo; si es positivo, el riesgo de desarrollar la espondilitis anquilosante clínica es de aproximadamente 9%; si es negativo, el riesgo es menor que 1%.

caso 2

1. Esta historia, con tetralogía de Fallot, el habla nasal (debido a un corto paladar) y la hipocalcemia neonatal, apunta fuertemente hacia un diagnóstico de deleción 22q11 (DiGeorge / sedla do ková) síndrome, que puede ser fácilmente confirmada por el análisis de microarrays-CGH (o pruebas de FISH específico en el pasado). La inmunidad se ve afectada pero la mejora gradual usualmente se produce a través de la infancia y la adolescencia.

2. Supresión 22q11 síndrome puede ser familiar y no siempre dan lugar a la enfermedad cardíaca congénita. Si se confirma en el niño, los padres deben ser probados por la eliminación, y otros miembros de la familia según el caso. El asesoramiento genético para el niño va a ser importante cuando sea mayor.

CAPÍTULO 14 : La genética del cáncer ... y Genética del Cáncer

Caso 1

1. La historia de la familia en primer lugar debe ser confirmada con el consentimiento de las personas afectadas. Si el cáncer de tiroides en el primo era papilar en tipo, y los pólipos en su hamartomatoso padre, el patrón sería muy sospechoso de enfermedad de Cowden. Esto también se conoce como síndrome de tumor hamartoma PTEN, que es autosómica dominante y por lo general debido a una mutación en el *PTEN* gene; el riesgo de cáncer de mama es alta, aproximadamente el 50% en las mujeres.

2. Macrocefalia (circunferencia de la cabeza por lo general por encima del límite superior del rango normal), un aspecto en empedrado de la mucosa oral y generalizadas lipomas son otras características a tener en cuenta en pacientes con esta historia inusual.

caso 2

1. Si el *BRCA2* mutación no ha sido confirmado en otro miembro de la familia o mediante pruebas de otra muestra de la primo fallecido (por ejemplo, una sección de tejido embebido en parafina), la posibilidad de una muestra de mezcla de arriba en el laboratorio de investigación no pueden ser excluidos. Si, sin embargo, el tío da positivo para la mutación, la madre del consultante es una phenocopy. Si la madre y el tío tanto la prueba del consultante negativa la mutación probablemente fue heredado de la madre del primo, pero un nuevo evento de mutación es también una posibilidad.

2. Si el tío pone a prueba positiva para el *BRCA2* mutación, a continuación, su riesgo de desarrollar cáncer de mama es de aproximadamente 6%, más de 100 veces más alta que en la población masculina general.

caso 3

1. Los supuestos tumores malignos en los familiares deben ser confirmados en los registros de cáncer, si es posible. El patrón es consistente con el síndrome de Lynch, pero las personas afectadas no están conectados por relaciones de primer grado. cáncer renal que afecta a la pelvis es un carcinoma de células transicionales. La primera investigación lógica es estudios inestabilidad de microsatélites de tejido tumoral de los probandos y / o su primo con cáncer de endometrio. Los resultados positivos pueden ser seguidas por el análisis de mutaciones de los genes reparadores de desajustes síndrome de Lynch.

2. Detección de los tres hijos del individuo afectado depende de los resultados de las pruebas de síndrome de Lynch en el probando. Si se encuentra una mutación patogénica que se pueden ofrecer pruebas genéticas predictivas. Si no es así, es probable que se les ofrecería una colonoscopia de una sola vez en aproximadamente 55 años de edad. No hay una detección fiable de cáncer de endometrio.

CAPÍTULO 16 : Anomalías Congénitas, dismórfico síndromes y problemas de aprendizaje

Caso 1

1. Esta no es una situación inusual. El cariotipo en amniocentesis era normal y polihidramnios sugiere la posibilidad de una obstrucción gastrointestinal tales como atresia de esófago. Las anomalías son más probable que represente una 'asociación', por ejemplo, VACTERL, en lugar de un síndrome o condición mendeliana. El riesgo de recurrencia empírica es baja, y sin muestras fetales o información detallada que una autopsia puede haber proporcionado, todo lo que se puede ofrecer es la ecografía en embarazos posteriores.

2. Una autopsia fetal es altamente deseable en esta situación para conocer el alcance completo de las anomalías de órganos internos. análisis MicroarrayCGH en la piel fetal puede haber mostrado algo que no fue detectada en la amniocentesis, y el ADN debe ser almacenada para posibles futuros casos de uso en como todo este secuenciación del exoma bien se puede realizar en el futuro. La diabetes materna deben ser excluidos. cariotipos de los padres pueden ser analizados por la posibilidad de una translocación recíproca balanceada, incluyendo pantallas de los telómeros a buscar la posibilidad de un desplazamiento críptico.

caso 2

1. paladar hendido aislado, no sindrómica es estadísticamente el diagnóstico más probable, pero la baja estatura leve podría ser significativo. posibilidades de síndromes incluyen la displasia espondiloepifisiaria (SED), aunque hay muchos síndromes raros con talla baja más severa y otras características. baja estatura leve es una característica de hipoacondroplasia, síndrome RussellSilver, y *SHOX*-asociado estatura corta, para todos los cuales pruebas genéticas están disponibles; Sin embargo, la hendidura no se asocia generalmente con estos trastornos.

2. La baja estatura parece leve; Por lo tanto, es importante tratar de determinar si esto podría ser familiar-los padres deben ser evaluados. Seguimiento del bebé está indicado, incluyendo un examen del esqueleto radiológico para ver si hay una displasia esquelética identificable. SED puede ir acompañado de miopía y auditiva neurosensorial

discapacidad; Por lo tanto, audición y evaluación de la visión es importante. Sin embargo, el niño tiene paladar hendido y está en riesgo de problemas de audición conductivas como resultado. El equipo de paladar hendido necesita estar involucrado desde el principio.

caso 3

1. Suponiendo que los 10 años de edad, niña es un caso aislado en la familia, lo más probable es que ella tiene una nueva mutación en un gen discapacidad de aprendizaje, y por lo tanto un bajo riesgo de recurrencia. Sin embargo, existe un pequeño riesgo de que la condición puede ser debido a la herencia autosómica recesiva con un riesgo de recurrencia 1 en 4 (25%). X herencia ligada se le da muy poco probable su género, a pesar de una nueva mutación para una condición dominante ligada al cromosoma X es posible.

2. Casos como éste son frecuentes en la práctica clínica y permanecen sin un diagnóstico sobre una base a largo plazo. A menos que hay características claras de un síndrome reconocible, lo que daría lugar a una prueba genética específica, el ADN de niño puede ser analizada en el aprendizaje de los paneles de genes discapacidad o posiblemente investigado por un análisis de exoma clínico completo en conjunción con el ADN parental.

CAPÍTULO 17 : Trastornos de los Cromosomas

Caso 1

1. golpearse la cabeza no es raro en la primera infancia, especialmente en niños con retraso en el desarrollo, y no es necesariamente una característica útil para hacer un diagnóstico. Sin embargo, en combinación con el patrón de sueño persistente molestados y el comportamiento inusual abrazos, el diagnóstico de síndrome de Smith Magenis debe ser considerado. Estos niños pueden estar en silencio ya que los bebés y tienen una cardiopatía congénita; más tarde pueden desarrollar escoliosis. La melatonina ha demostrado ser un tratamiento muy eficaz para los trastornos del sueño.

2. síndrome de Smith-Magenis es generalmente debido a una microdeleción en 17p11.2, que se detecta por el análisis de microarrays-CGH. En los casos en que esta prueba es negativa y el diagnóstico clínico todavía se considera probable, análisis de mutación en el gen crítico, *RAI1,* debe ser solicitado.

caso 2

1. El asesoramiento anterior dada naturalmente asumió la chica era *puro* 47, XXX. Sin embargo, el clínico posterior curso de corta estatura-plantea la posibilidad de que ella tiene mosaicismo cromosoma, y en particular que podría estar mosaico para el síndrome de Turner (45, X). Un frotis y / o la piel biopsia bucal debe ofrecerse a mirar cromosomas (QF-PCR o cariotipo) en un tejido distinto de la sangre. Si esto es normal, sería necesario tener en cuenta otras causas de baja estatura.

2. Si el niño se encuentra de hecho a ser un 45, X / 47, XXX mosaico, que tiene que ser investigado por las complicaciones de la enfermedad cardíaca congénita Síndrome de Turner y riñón en herradura. Además, su fertilidad está en cuestión y ella tendría que ser derivado a un endocrinólogo pediátrico para las investigaciones correspondientes, que también se evalúe su posible tratamiento para la hormona del crecimiento.

caso 3

1. La microdeleción 15q11.2 es reconocido estar asociado con problemas de desarrollo neurológico incluyendo leve discapacidad intelectual y trastornos de conducta. Por consiguiente, puede ser la explicación de los problemas del niño y posiblemente los de la familia también. Objetivamente, sin embargo, el hallazgo no prueba necesariamente una relación causal, ya que algunos individuos con estas microdeleciones recurrentes son completamente normales en términos de la capacidad intelectual y las habilidades sociales.

2. Pruebas de otros miembros de la familia de la misma microdeleción se pueden ofrecer. El genetista clínico está investigando si la microdeleción segrega con dificultades intelectuales y trastorno de la conducta en la familia. A menudo, la situación no es tan clara como sería de desear ver con el fin de sacar conclusiones; Sin embargo, si a fin de cuentas, parece probable un vínculo causal, entonces el niño a menudo ser más plenamente soportada por el sistema educativo.

CAPÍTULO 18 : Errores innatos del metabolismo

Caso 1

1. La hipoglucemia puede ser parte de una enfermedad grave en los niños pequeños, pero en este caso el problema intercurrente parece relativamente menor, lo que sugiere que la capacidad metabólica del niño para hacer frente al estrés se vea comprometida. Esta historia debe impulsar las investigaciones para un posible error innato del metabolismo y, si se hace un diagnóstico, el hermano más joven debe ser probado.

2. La hipoglucemia es una consecuencia común de un número de errores innatos del metabolismo de aminoácidos y ácido orgánico. Investigación debe comenzar con el análisis de ácidos urinarios orgánicos, aminoácidos plasma, amoníaco y pruebas de función hepática. Si un diagnóstico bioquímico se alcanza el análisis de mutación en el gen (s) relevante debe llevarse a cabo.

caso 2

1. La combinación de clínica cardiomiopatía funciones-dilatados y debilidad muscular generalizada, junto con dos machos más distantes en la familia con una historia similar conectado a través de la hembra de línea podría ser una de varias condiciones mitocondriales siguiente herencia mitocondrial. Sin embargo, como todos los individuos afectados son sospecha macho debe ser alta para el síndrome de Barth, siguiendo herencia ligada al cromosoma X.

2. Las pruebas bioquímicas sería probable que muestran un aumento de cinco a 20 veces en ácido 3-metilglutacónica urinaria; Además, la neutropenia es común y una causa de úlceras en la boca, neumonía y sepsis. análisis de la mutación de la *G4.5 (TAZ)* gen puede ser solicitada, la cual si es positivo se puede extender a otros miembros de la familia, empezando por la madre.

caso 3

1. Si hay una historia familiar de síntomas similares, puede ser que demuestran la herencia matrilineal con toda la descendencia de varones afectados son normales. Si esta persona es la única persona afectada, los antecedentes familiares por sí sola no será informativo con respecto al diagnóstico.

2. Todas las causas de miopatía deben tenerse en cuenta, pero la combinación de características es sugerente de un citopatía mitocondrial. Esto explicaría los síntomas musculares, ptosis, y deterioro de audición y también podría ser evidencia de una cardiomiopatía, trastornos neurológicos, la retinitis pigmentosa, y diabetes mellitus. Análisis de ADN mitocondrial en los linfocitos periféricos podría identificar una

mutación, aunque un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Una biopsia muscular podría mostrar fibras rojas rasgadas, y el análisis de ADN en este tejido podrían ser más informativos que los linfocitos. La debilidad y la ptosis también serían consistentes con la distrofia miotónica, aunque la discapacidad auditiva no se espera. La historia de la familia de la distrofia miotónica puede mostrar un patrón de herencia autosómica dominante con anticipación.

CAPÍTULO 19 : Trastornos Mainstream monogénicas

Caso 1

1. La historia en el hermano es consistente con su tener distrofia muscular de Becker (BMD), pero también es consistente con otras posibilidades de diagnóstico, por ejemplo, distrofia muscular de cinturas (LGMD). Estas dos condiciones han sido a veces difíciles de distinguir y la herencia es diferente (X-ligada a la DMO y casi siempre autosómico recesivo de LGMD), con consecuencias muy diferentes para la mujer que desea formar una familia.

2. Los registros médicos del hermano afectado deben ser revisados y que deben ser reevaluados si es posible. Hace treinta años las pruebas de densidad mineral ósea (no eran pruebas genéticas directas) muy básicas pero ahora distrofina análisis de la mutación de genes está disponible, lo que debería ser la investigación inicial, junto con la estimación de la creatina quinasa. En el caso de que la distrofina análisis de la mutación de genes es difícil de interpretar, una biopsia de músculo sometido a tinción de distrofina específico puede ser de diagnóstico, pero si esto es técnicas de tinción negativos para diferentes formas de LGMD están disponibles. Si el diagnóstico es uno de los grupos LGMD la mujer pueden estar tranquilos porque éstos siguen herencia autosómica recesiva y ella tiene la oportunidad de dos tercios de ser portadora. Si la densidad mineral ósea, prueba de portador para el consultante sería sencillo si una mutación específica se ha encontrado en su hermano.

caso 2

1. La muerte súbita e inesperada de cualquier persona, especialmente los adultos jóvenes cuando no puede identificar la causa, es muy impactante para una familia. El foco de atención se convierte en las arritmias y miocardiopatías hereditarias, a veces en estos se presenta ninguna característica evidentes en el examen post mortem. Todos los miembros cercanos de la familia son elegibles para la evaluación cardíaca mediante ecocardiografía, electrocardiograma y pruebas de provocación, en busca de evidencia de los síndromes de QT largo y de Brugada. Las pruebas genéticas está disponible, pero no está garantizada para identificar una mutación patogénica. Algunas formas de heredado arritmia / cardiomiopatía son susceptibles de tratamiento profiláctico.

2. Gestión dependerá del resultado de las investigaciones y análisis de genes panel de pruebas, por lo general genética de genes conocidos por estar vinculado a arritmias y cardiomiopatías hereditarias. Sin embargo, si no se realizan hallazgos positivos es muy difícil saber cómo aconsejar a las familias de este tipo. los deportes de alta intensidad y la natación, probablemente, debe evitarse ya que tales actividades pueden ser factores desencadenantes de una arritmia potencialmente mortal.

caso 3

1. El examen clínico debe aplicar rigurosamente el Gante Gante o criterios revisados en busca de características de Marfan síndrome. La historia de la familia debe ser tomado en cuenta, pero el abuelo pudo haber sufrido un aneurisma aórtico como consecuencia de la hipertensión arterial y el tabaquismo en lugar de una predisposición genética y es importante tratar de establecer si el aneurisma de la aorta torácica o abdominal fue. Con un alto índice de sospecha de síndrome de Marfan que sería posible llevar a cabo las pruebas genéticas del gen de la fibrilina-1, pero esto no debe hacerse si los criterios clínicos no se cumplen porque hay una fuerte posibilidad de que un VUS se encontrará.

2. Otras condiciones para ser considerados incluyen un trastorno del tejido conectivo en la familia síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome de Loeys-Dietz.

CAPÍTULO 20 : Pruebas prenatales y Genética Reproductiva

Caso 1

1. El hallazgo de mosaicismo de trisomía 20 en el tejido de vellosidades coriónicas podría haber sido un caso de mosaicismo placentario confinado. Esta última no es un evento raro para una amplia variedad de aberraciones cromosómicas, pero, con tal de que se limita, no hay consecuencias graves para el embarazo. El problema de pasar a realizar una amniocentesis es en la interpretación de los resultados. Si no se encuentran células anormales, esto no descarta por completo mosaicismo cromosómico en el feto. Si se encuentran células anormales, las implicaciones clínicas son muy difícil, si no imposible, de predecir.

2. Este caso ilustra la montaña rusa de emociones y experiencias que algunas mujeres y las parejas tienen que hacer frente como consecuencia de las diferentes formas de las pruebas prenatales y su interpretación. De hecho, la trisomía 20 mosaicismo es poco probable que sea de gran importancia clínica, pero es muy difícil estar seguro. anomalías renales han sido reportados, y el escaneo de anomalías fetales detallada pueden ser ofrecidos para el resto del embarazo. Sin embargo, lo que podría haber sido un embarazo agradable probablemente continuará siendo una ansiosa uno.

caso 2

1. En la mayoría de los casos de autismo, se llega a un diagnóstico específico. Microarray CGH, síndrome de X frágil prueba, una pantalla metabólica, y el examen de los trastornos neurocutáneas, todos deben llevarse a cabo.

2. Esta es una situación muy difícil. Sin embargo, no hay ninguna prueba en este caso es que el autismo sea verdaderamente ligado al cromosoma X o mostrando un sesgo de género para los hombres-las estadísticas se aplican a los grandes estudios de cohortes. Por lo tanto, no hay ninguna garantía de que cualquier hija no se verá afectado. Por lo tanto, no sería posible para apoyar esta petición en el Reino Unido, donde el DGP está regulada por la Fertilización Humana y Embriología, y la selección del sexo para que no sea claramente las condiciones ligadas al cromosoma X no tiene licencia nada. En otros países, donde estas técnicas no están regulados, la pareja podría encontrar médicos que consientan a su petición.

caso 3

1. La prueba de que se ha ofrecido es probable que sea la prueba prenatal no invasiva (NIPT) durante dos investigaciones sobre fetal libre de células

ADN: determinación del sexo del feto y el análisis de síndrome de Down. Ella es una portadora obligada de la hemofilia A si su padre se vio afectada, por lo que ella desea saber si su feto es de sexo masculino. Si es así, CVS podría realizarse saber si está embarazada de un niño afectado.

2. Determinación del sexo del feto es muy precisa. NIPT para el síndrome de Down también es muy precisa en todos los estudios realizados, más de un 99%. Esta forma de prueba presenta una clara ventaja respecto a la seguridad para el embarazo, así como evitando potencialmente un procedimiento invasivo caro.

CAPÍTULO 21 : Asesoramiento genetico

Caso 1

1. La pareja está en riesgo de tener hijos afectados más y el diagnóstico prenatal se puede ofrecer. El padre puede haber heredado la translocación equilibrada de uno de sus padres y su hermana también puede ser un portador. la prueba de portador debe ser ofrecido a su familia, sobre todo porque su hermana está tratando de quedar embarazada.

2. familia más amplia del padre tiene que estar al tanto de diagnóstico del niño, pero se han fijado los conceptos erróneos y podría ser muy difícil para ellos aceptar que los problemas del niño tienen su origen en su lado de la familia. Hay un problema de comunicación, sino una forma severa la necesidad de encontrar a informar a la familia más amplia del padre del riesgo genético. La participación de los médicos generales y otros profesionales de la salud,
es decir, el uso de un tercero independiente y bien informado, podría ayudar.

caso 2

1. Ahora no hay necesidad de que la mujer a someterse a una prueba prenatal invasivo en embarazos futuros, asumiendo su pareja es el padre biológico; esto sería un desperdicio de recursos y colocar el embarazo en un pequeño pero innecesario riesgo de aborto involuntario.

2. Existe la dificultad de comunicar el hecho de que una prueba prenatal no es necesario, pero la revelación de la no paternidad puede tener consecuencias de largo alcance para la relación de la pareja. Los asesores genéticos no saben si el socio sospecha no paternidad, y la madre pueden creer que él es el padre biológico del niño. En el primer caso los asesores genéticos pueden tratar de crear una oportunidad para que la madre se aconsejó a solas y suavemente confrontado con los resultados.

Índice

Los números de página seguido de " *F* "Indican cifras" *t* "Indican las tablas, y" *segundo* "Indican cajas.

UNA
AATD. *ver* La deficiencia de alfa-1 antitripsina (AATD)
ABCC8 gene , 203
grupos sanguíneos ABO , 174-175, 174 *t*
inhibidores de la ECA, efectos teratogénicos de , 225 *t*
NORTE- actividad acetiltransferasa , 201
La acondroplasia , 113-114, 113 *t*, 115 *F*
acidemia
metilmalónico, el tratamiento de , 205 *t*
propiónico, el tratamiento de , 205 *t*
Los neuromas acústicos , 280. *ver también* vestibular enfermedades
schwannomas Adquiridos
la infancia, que muestran multifactorial herencia , 130
enfermedad genética somática , 5
acrodermatitis enteropática , 268
La porfiria aguda intermitente , 266
proteínas de fase aguda , 165
Adams, Joseph , 1-2, 4
Inmunidad adaptativa , 164
Además, las leyes de , 94
Los virus adenoasociados , 209
adenoma sebáceo , 66-68, 68 *F*, 281 *F*
poliposis adenomatosa coli (*APC)* gene , 189-190

deficiencia de adenosina deaminasa , 173, 266
SCID resultante de, el tratamiento de , 205 *t*
Los adenovirus , 209
Adenilato quinasa-2 gen (*AK2)* , 173
residuos adenilato , 15
Adopción , 321
PQRAD. *ver* Dominante autosómico enfermedad renal poliquística (PQRAD)
hiperplasia suprarrenal congénita , 150 *t*, 261-262, 262 *F*
heterocigotos ventaja en , 88 *t*
las pruebas prenatales , 314-315
prueba de detección de , 148 *t*
tratamiento para , 205 *t*
Adrenoleucodistrofia, X-ligada , 268-269
transplante de tejidos poliquistosis renal
del adulto para , 206
tratamiento para , 205 *t*
Eventos adversos , 203-204
AER. *ver* ectodérmica cresta apical (AER) Afrikaners, trastornos recesivos que son común en , 87, 87 *t*
Agammaglobulinemia, Bruton de tipo , 172
La edad de inicio, en diferido , 96-97
Albinismo , 1-2, 4, 87, 87 *t*
ocular, X-ligada , 123
oculocutánea , 257 *F*-258 *F*, 258
tirosinasa-negativo , 258
tirosinasa-positivo , 258
Alcohol
defectos del neurodesarrollo , 226
efectos teratogénicos de , 225 *t*, 226, 226 *F*
alcaptonuria , 257 *F*, 258
alelos , 2
epialelos , 122
'fijo' , 85
frecuencias en la población , 83-88, 83 *F*
múltiple , 75
posibles genotipos, fenotipos, y gametos formado a partir de , 75, 75 *t*
asociación alélica , 91
alelomorfos , 2. *ver también* Los alelos de alfa-1 antitripsina (AAT) , 288
síndrome de Alport (AS) , 144 *t*, 298
ELA. *ver* La esclerosis lateral amiotrófica síndrome (ALS) Alstrom , 117 *t*
poliadenilación alternativa , 17
El empalme alternativo, de genes , 17
repeticiones Alu , 13
rabdomiosarcoma alveolar , 119 *t*
enfermedad de Alzheimer , 142-143
Los estudios bioquímicos para , 142
en el síndrome de Down , 237
epidemiología de las , 142
para estudios de la familia , 142
trastornos monogénicos , 142
genes de susceptibilidad para , 142-143
estudios de gemelos para , 142
Colegio Americano de Genética y genómica , 327
con respecto a los resultados secundarios (incidentales) , 328 *segundo*

Colegio Americano de Genética Médica , 321
Sociedad Americana de Genética Humana , 321
metabolismo de los aminoácidos, los trastornos de , 255-260

trastornos recesivos Amish, que son comunes en , 87, 87 *t*
Amniocentesis , 303 *t*, 304-306
diagrama de , 304 *F*
Las bandas amnióticas, debido a las interrupciones , 217, 217 *F*

Amorph , 20
sistema de mutación refractario a la amplificación (ARMS) PCR , 55-56, 56 *F*
criterios de Ámsterdam, revisados, por Lynch síndrome , 197
Amiloide β proteína precursora A4 (*APP)* gene , 142
La esclerosis lateral amiotrófica (ALS) , 278
criterios de diagnóstico para , 278 *segundo*
Anafase , 29, 30 *F*
anafase I , 31 *F*, 32
anafase II , 31 *F*
lag anafase , 34-35
enfermedad Anderson (GSD IV) , 261
La anencefalia , 307, 307 *F*
la aneuploidía , 33
origen de , 34 *t*
síndrome de Angelman (AS) , 78-79, 79 *F*, 122, 244
la impronta genómica en , 77-78
organización molecular de , 78 *F*
disomía uniparental en , 77
edema angioneurótico, el tratamiento de , 205 *t*
displasia ectodérmica anhidrótico , 144 *t*
Modelos animales estudios de cáncer , 179
de la terapia génica , 207-208
modelos de ratón para la enfermedad genética , 7-8
identificación independiente de la posición de genes de enfermedades humanas con , 42-43
transgénico , 44
aniridia , 109, 112 *F*, 220 *t*
estimaciones de heredabilidad de la espondilitis anquilosante , 132 *t*
HLA y , 170 *t*
el examen prenatal. *ver* Prenatal anticuerpos
cambio de clase de , 168-169, 168 *F*
estructura de la molécula , 167, 167 *F*
monoclonal , 168
alotipos de anticuerpos , 167
estudios de ADN diversidad de anticuerpos de , 168
generación de , 168
la ingeniería de anticuerpos , 169
reordenamiento de genes de anticuerpos , 168, 168 *F*
Anticipación , 75-76, 76 *F*
anticodón , dieciséis
Los fármacos antiepilépticos , 227
Antígeno fragmento de unión , 167
Los oligonucleótidos antisentido , 210
α_1-La deficiencia de antitripsina detección neonatal de , 150
tratamiento para , 205 *t*
gen antp , 107
El síndrome de Apert , 113-114, 113 *t*, 114 *F*, 220 *t*
Cresta ectodérmica apical (AER) , 118
Apolipoproteína E (*APOE)* gene , 142-143
apolipoproteínas , 140
La apoptosis , 22, 104, 181-182, 185
Arber, Werner , 7 *t*
arid1b gene , 233-234
Aristóteles , 1
ARPKD. *ver* poliquística autosómica recesiva enfermedad del riñón (ARPKD) de
matriz CGH , 24 *t*, 54, 55 *F*
Arritmias, heredan , 289-290, 290 *t*

ventricular derecha arritmogénica
cardiomiopatía (MAVD) , 291
gen Artemis , 173
La artritis, reumatoide, HLA y , 170 *t*
Seleccion artificial , 92
contra los trastornos autosómicos dominantes , 92
contra trastornos autosómicos recesivos , 92-93
contra los trastornos recesivos ligados al X , 93
COMO. *ver* síndrome de Angelman (AS) ASD. *ver* trastorno de espectro autista (ASD) parches 'Ash hoja' , 281 *F*

Judios Ashkenazi, trastornos recesivos que están común en , 87 *t*
aspartilglucosaminuria , 87 *t*
Asplenia / polyasplenia , 112-113
La concepción asistida , 313-314
ley y , 314
licencias para , 314 *segundo*
técnicas de reproducción asistida , 313-314

la inmunodeficiencia asociada , 173-174
Asociación , 132
estudios , 134-137, 135 *F*
Asociación de Aseguradoras Británicas , 328
'Concordato y Moratoria sobre Genética y Seguro' y , 328, 328 *segundo*
Emparejamiento selectivo , 84
Surtido, independientes, la leyes de , 3
El asma, la herencia multifactorial y , 130
ataluren , 206
Ataxia
cerebelosa, patrón de herencia de , 318 *t*
La ataxia de Friedreich (*FXN1)* , 19 *t*
hereditario , 274-275
espinocerebelosa , 19, 19 *t*
La ataxia telangiectasia , 173-174, 250-251, 251 *F*

ATXN10 gene , 19
El síndrome aurículo-condilar , 117 *t*
Autismo, de todo el genoma estudio de asociación de , 135-136, 136 *F*
trastorno del espectro autista (ASD) , 229-230
criterios de diagnóstico para , 229-230, 229 *segundo*
epidemiología de las , 230 *segundo*
Enfermedades autoinmunes , 170-171
síndrome de poliendocrinopatía autoinmune Tipo i , 172
gen regulador autoinmune , 172
Autonomía , 323 *segundo*, 324
trastornos autosómicos dominantes de
selección artificial contra , 92
con la edad de aparición retardada , 96-97, 96 *F*
con penetrancia reducida , 95-96, 95 *F*
La herencia autosómica dominante , 66-70, 68 *F*, 74
características que apoyan , 75 *segundo*
riesgos genéticos en , 66, 68 *F*
El cálculo del riesgo con , 95-97
análisis de segregación de , 88
Autosómica dominante del riñón poliquístico enfermedad (PQRAD) , 296, 297 *F*
rasgos dominantes autosómicos , 66-68
herencia autosómica , 66
trastorno autosómico recesivo, la frecuencia en hijos de relaciones incestuosas , 321 *t*

Los trastornos autosómicos recesivos de selección
artificial contra , 92-93
anormalidades bioquímicas en portadores , 145
la prueba de portador para , 144-145
examen clínico de , 146
comunes en ciertos grupos , 87, 87 *t*
detección de portadores población para , 151-152, 151 *t*
el diagnóstico presintomático de , 145-147
especialista para investigación , 146, 146 *F*
La herencia autosómica recesiva , 70-71, 70 *F*, 74
características que apoyan , 75 *segundo*
riesgos genéticos en , 70, 70 *F*
El cálculo del riesgo con , 97-98, 97 *F*
análisis de segregación de , 88-89, 89 *t*
Autosómica recesiva del riñón poliquístico enfermedad (ARPKD) , 297
autozygosity , 91
mapeo autozygosity , 43, 91, 92 *F*
Esqueleto axial , 105-107
azoospermia , 240

segundo
Volver mutaciones , 17
Baltimore, David , 7 *t*
signo de plátano, la imagen ecográfica , 307, 307 *F*

Síndrome de Bardet-Biedl , 75, 117 *t*
corpúsculo de Barr , 30, 122
síndrome de Barth , 260
Carcinoma de células basales , 119 *t*
nevoides , 182, 191 *t*, 196 *t*
la reparación por escisión de base , 22, 22 *t*
Bateson, William , 4
Teorema de Bayes , 94-95, 95 *F*, 99-100
cálculos bayesianos , 95, 95 *t*-96 *t*, 99 *t*-100 *t*
mesas bayesianos , 97-98, 97 *t*
grupo sanguíneo B , 85, 85 *F*
síndrome de Beal , 293
Beauchamp, Tom , 323-324
Beauchamp y Childress marco de principios éticos , 324
La distrofia muscular de Becker , 281-284, 282 *F*-283 *F*
detección neonatal de , 144 *t*
síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) , 79-80, 80 *F*, 122
la impronta genómica en , 77-78
organización molecular de , 80 *F*
disomía uniparental en , 77
fenotipos conductuales , 250
puntuación de Beighton, por hipermovilidad articular , 295 *t*

Benacerraf, Baruj , 7 *t*
proteína de Bence Jones , 168
Beneficencia , 323 *segundo*
directrices, Bethesda revisados, por colorrectal cáncer , 197
disco bilaminar , 102
Las anomalías bioquímicas, en portadores , 145

genética bioquímica , 4
Los estudios bioquímicos , 142
bioinformática , 46-47
productos biosintéticos , 206-207, 206 *t*
deficiencia de biotinidasa , 150 *t*

Los defectos de nacimiento asimétrica , 228, 228 *F*
clasificación de , 216-219
definicion de , 216-219
simétrico , 228 *F*
El síndrome de Birt-Hogg-Dubé , 191 *t*, 196 *t*
Bishop, Michael , 7 *t*
Bivalente , 32
carcinoma de vejiga, localización cromosómica de , 183 *t*
blastocisto , 103
cigoto , 215
Blobel, Günter , 7 *t*
quimeras de sangre , 40
Trastornos de la sangre, monogénica , 298-301
Los grupos sanguíneos , 174-175
ABO , 174-175, 174 *t*
segundo , 85, 85 *F*
rhesus , 175
síndrome de Bloom , 251
BMPR1A , 192
La médula ósea, la terapia génica y , 208
Trasplante de médula ósea , 210
proteínas morfogenéticas óseas , 104
El síndrome BOR. *ver* Branquio-oto-renal (BOR) síndrome
Boveri, Theodour , 3
Intestinal, aumento de la ecogenicidad de , 312, 312 *F*

síndrome de Brachmann-de Lange , 230
braquidactilia , 220 *t*
brachyury gene , 110-112
BRAF gene , 221 *t*
De cadena ramificada metabolismo de los aminoácidos, trastornos de , 260
Branquio-óculo-facial síndrome , 116 *F*, 117 *t*
Branquio-oto-renal (BOR) síndrome , 117 *t*
BRCA1 gene , 193
correlación genotipo-fenotipo , 21
mutación, Sistema de puntuación Manchester para , 195 *t*
patentes , 329
BRCA2 gene , 193
mutación, Sistema de puntuación Manchester para , 195 *t*
patentes , 329
breakpoint cluster , 180
Cáncer de mama , 192-193
localización cromosómica de , 183 *t*
estudios familiares y de gemelos en , 178
riesgo de por vida de , 194 *t*
la amplificación del oncogén en , 180
la detección de , 196 *t*, 197
tratamiento para , 198 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
Breast-ovárico cáncer, supresor de tumores mutaciones en , 187 *t*
Brenner, Sydney , 7 *t*
Brown, Michael , 7 *t*
síndrome de Brugada , 289-290
De tipo Bruton agammaglobulinemia , 172
linfoma de Burkitt , 180
BWS. *ver* El síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)

do
c.1521_1523delCTT , 287
CA repeticiones , 52

Café con leche (CAL) puntos , 279, 279 *F*
manchas LAC. *ver* Café-au-lait (CAL) de spots de
displasia campomélica , 109-110, 112 *F*
Cáncer. *ver cánceres también específicos*
los genes de desarrollo y , 119-121
asociaciones de enfermedades , 178
metilación del ADN y , 185, 186 *F*
medicamentos eficaces para , 204, 204 *t*
factores ambientales en , 177-179
epidemiología de las , 177-178
y la epigenética , 185-186
estudios de la familia de , 178
genes que pueden causar , 119 *t*
arquitectura genética de , 178 *F*
genética , 177-198, 199 *segundo*
longitud de los telómeros y , 185-186, 186 *F*
estudios de gemelos en , 178
factores virales en , 179, 179 *t*
De predisposición al cáncer síndromes, heredó , 193-194

Los genes candidatos , 42, 44
pruebas de confirmación de , 44
posicional , 42-43
Capecchi, Mario , 7 *t*
Metabolismo de los carbohidratos, trastornos de , 260-261

Carcinogénesis, proceso de varias etapas de , 187-188, 187 *t*
malformaciones cardíacas , 223 *segundo*
síndrome Cardio-facio-cutáneo , 221, 223 *F*

Las miocardiopatías, heredan , 290-291
Carlsson, Arvid , 7 *t*
Las frecuencias portadoras , 86, 86 *t*
portadora de riesgos
mesas para bayesianos , 97-98, 97 *t*
para la familia extendida , 97, 97 *F*
modificar, mediante análisis de mutación , 97-98

Los transportistas
anormalidades bioquímicas en , 145
manifestaciones clínicas en , 144-145
la prueba de portador
para autosómica recesiva y ligada a X trastorno , 144-145
Consideraciones éticas en , 147
que incorporan los resultados de , 98-99, 99 *t*
detección de portadores población , 151 *t*
para inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X , 174, 174 *F*

hipoplasia cartílago cabello , 87 *t*
cribado en cascada , 152, 288
Estudio de casos y controles , 134-135
Las cataratas , 220 *t*
congénita, patrón de herencia de , 318 *t*
ventricular polimórfica catecolaminérgica taquicardia (CPVT) , 290
la heterogeneidad causal , 100-101, 101 *t*
CCA. *ver* contractural congénita aracnodactilia (CCA)
CDKN1C genes , 79
La enfermedad celíaca, HLA y , 170 *t*
Célula , 9, 9 *F*
Ciclo celular , 30, 30 *F*
factores del ciclo celular, la apoptosis y la , 181-182

División celular , 24-40
ADN fetal libre de células (cffDNA) , 314-315, 315 *F*

Inmunidad mediada por células , 164
la inmunidad innata mediada por células , 164-165
trastornos de , 171-172
inmunidad adquirida específica mediada por células , 169-171, 169 *F*
trastornos de , 173
biología celular , 9
oncogenes celulares , 179
Centimorgans (CMS) , 90
la terapia génica del sistema nervioso central y , 208
malformaciones , 223 *segundo*
fusión céntrica , 36
centriolos , 29
centrómeros , 24
sondas centroméricas , 27
ataxia cerebelosa, patrón de herencia de , 318 *t*

gigantismo cerebral , 221
CF. *ver* La fibrosis quística (CF) cffDNA. *ver* ADN
fetal libre de células (CffDNA) CGD. *ver* La enfermedad granulomatosa crónica
(CGD) CGH. *ver* genómico comparativo hibridación (CGH) de
terminación de cadena , 157
mutaciones , 160
Charcot-Marie-Tooth (CMT) , 66-68, 275-277

diferentes formas de , 276 *F*
patrón de herencia de , 317-318
X-linked , 73
síndrome CHARGE , 230, 231 *F*
mutágenos químicos , 21-22
Productos químicos, como teratógenos , 225-226
quiasmas , 3, 32
Infancia
enfermedades adquiridas, que muestran multifactorial herencia , 130
enfermedad genética en , 6
la mortalidad debida a anomalías congénitas , 216

en las pruebas de predicción , 326
Childress, James , 323-324
quimerismo , 40
quimeras de sangre , 40
definicion de , 40
quimeras dispermic , 40
La cloroquina, efectos teratogénicos de , 225 *t*
CHM gene , 209
Elección, informó , 324
Condrodisplasia punctata, rizomélico , 269

toma de muestras de vellosidades coriónicas , 306
técnica transvaginal de , 306 *F*
Los quistes del plexo coroideo, bilateral , 312, 312 *F*
Choroidemia, la terapia génica para , 209
enfermedad de Christmas , 300. *ver también* La hemofilia B
Cromátides , 24
cromatina , 25
fibras de cromatina , 11
los puntos de interrupción de translocación cromosómica, oncogenes en , 179-180
el cromosoma 11 , 12, 12 *F*
El cromosoma 15q supresiones, y microdeleciones , 250, 251 *F*
el cromosoma 16 , 12, 12 *F*

Las anomalías cromosómicas , 4-5, 28-29, 44
resultado ambiguo , 311
antecedentes familiares de , 310
incidencia de , 236-239, 236 *t*-237 *t*, 237 *F*
malformaciones debidas a , 220
numérico , 33-35
hallazgos ecográficos prenatales , 310 *t*
hijo con , 310
estructural , 35-40
tipos de , 33 *segundo*
resultado inesperado , 311-312
El análisis cromosómico , 26-27
bandeo cromosómico , 26-27
síndromes de ruptura cromosómica , 193-194, 250-253
malignidad y , 254
intercambio de cromátidas hermanas y , 253
síndromes de deleción del cromosoma , 243-245
trastornos de los cromosomas , 236-254, 254 *segundo*
fenotipos conductuales y , 250
nomenclatura cromosoma , 28-29, 29 *F*
pintado cromosómico , 28, 28 *F*, 38 *F*
única de secuencia específicos del cromosoma sondas , 27-28, 28 *F*
Los cromosomas , 3, 3 *F*, 9, 24-40, 41 *segundo*
acrocéntrico , 25, 25 *F*
Como base de la herencia , 3, 3 *F*
clasificación de , 25
complemento diploide de , 25
De doble minuto , 180
G (Giemsa) de bandas , 24 *t*, 26-27, 27 *F*-28 *F*
complemento haploide de , 25
humano , 24-26
isocromosomas , 39-40
materno , 35
metacéntrica , 25, 25 *F*
morfología de , 24-25, 25 *F*
nomenclatura , 28-29
número de , 3
paternal , 35
preparación , 24 *t*, 26, 26 *F*
región seudoautosómica , 31
cromosomas en anillo , 39-40, 40 *F*
cromosomas sexuales , 25-26, 26 *F*
modelo de solenoide de , 11, 11 *F*
estructura , 10-11
submetacéntrico , 25, 25 *F*
término , 24
sondas de pintura de todo el cromosoma , 28
La enfermedad granulomatosa crónica (CGD) , 172

Leucemia mieloide crónica , 180, 180 *F*
Los cilios, en anomalías del desarrollo , 115, 118 *F*

ciliopatías , 115, 117 *t*
ADN circulante tumor (ctDNA) , 188-189
El labio leporino / paladar hendido , 134 *F*
riesgo familiar de , 134
herencia multifactorial y , 130
displasia cleidocraneal , 228, 228 *F*
Ética clínica. *ver también* Las cuestiones éticas marco de Jonsen , 324, 324 *segundo*
La clonación de dilemas éticos y , 330

funcional , 42
posicional , 42-44
Pie deforme , 217, 217 *F*
cms. *ver* Centimorgans (CMS)

enfermedad de CMT. *ver* Charcot-Marie-Tooth enfermedad (CMT)
CNBP gene , 19
Co-dominancia , 69
codones
detener o terminación , dieciséis
trillizo , dieciséis
De Coffin-Siris syndrome- *arid1b* , 232-234, 234 *F*
Estimulante de colonias de receptor del factor de (*CSF3R)* gene , 172
Daltonismo , 4
El cáncer colorrectal (CCR) el desarrollo de , 186-188, 187 *F*
hereditario no asociado a poliposis , 190-191
riesgo de por vida de , 194 *t*
la detección de , 196 *t*, 197
El carcinoma colorrectal, localización cromosómica de , 183 *t*
enfermedades adquiridas comunes, multifactorial herencia y , 130
inmunodeficiencia variable común (CVID) , 173
Comunicación , 319
la genética de la comunidad , 144
La hibridación genómica comparativa (CGH) , 5

formación , 24 *t*, 54, 55 *F*
microarrays , 5, 62, 64 *F*, 245-250
para el análisis de dosificación , 62
indicaciones para , 253-254, 253 *segundo*
genómica comparativa , 46
Sistema complementario , 165-166
la activación de , 165, 165 *F*
vía clásica de , 166-167
trastornos de , 171
funciones efectoras de , 165-166, 166 *F*
nomenclatura para , 165-166
mola hidatiforme completa , 121
rasgos complejos , 75
Los heterocigotos compuestos , 71
DO- *ONC,* V- *onc* y, la relación entre , 179

Concordante , 131
'Concordato y Moratoria sobre Genética y Seguro' , 328, 328 *segundo*
confidencialidad , 325, 327
Confinado mosaicismo placentario (CPM) , 311
Congénita, plazo , 5
Anomalías congénitas , 215-235, 235 *segundo*
causas de , 220 *t*
y la mortalidad infantil , 216
asesoramiento para , 229
definicion de , 216
debido a defectos de un solo gen , 220-222, 220 *t*

antecedentes familiares de , 310-311
la heterogeneidad genética de , 222-225
incidencia de , 215-216
mayor , 215, 216 *t*
menor , 215, 216 *segundo*
herencia multifactorial de , 222, 223 *segundo*
múltiple , 218-219
asociación , 219
secuencia , 218, 219 *F*
síndrome , 218-219, 219 *F*
y la mortalidad perinatal , 215
soltero , 216-218
estructural , 216 *segundo*, 216 *t*, 310-311

Hiperplasia suprarrenal congénita , 150 *t*, 261-262, 262 *F*
heterocigotos ventaja en , 88 *t*
las pruebas prenatales , 314-315
prueba de detección de , 148 *t*
tratamiento para , 205 *t*
catarata congénita, patrón de herencia de , 318 *t*

diarrea cloruro congénita , 87 *t*
Aracnodactilia contractural congénita (CCA) , 293
Dislocación congénita de la cadera, herencia multifactorial y , 130
porfiria eritropoyética congénita , 266
Los defectos cardíacos congénitos, multifactorial herencia y , 130
Hipotiroidismo congénito , 150 *t*
detección neonatal de , 150-151
tratamiento para , 205 *t*
Malformaciones congénitas , 5
frecuencia en niños de incestuosa relaciones , 321 *t*
que muestran la herencia multifactorial , 130 *segundo*
síndrome nefrótico congénito , 87 *t*
neutropenia congénita, esporádica , 172
Trastornos del tejido conectivo, monogénica , 291-295

conexina 32 gene , 276-277
matrimonios consanguíneos , 320, 320 *t*
Consanguinidad , 70, 84, 320, 320 *F*
Las sustituciones conservadoras , 20
Constantes (C) regiones , 168
Consultand, maniquí , 96
Consultor, definición de , 317
El análisis contig , 44
síndromes de genes contiguos , 44, 244-245
metabolismo del cobre, trastornos de , 266-267
Coproporfiria hereditaria , 266
número de copias cambios, detectando , 61 *t*
cordocentesis , 306
enfermedad de Cori (GSD III) , 261
El síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) , 230, 231 *F*

Enfermedad de la arteria coronaria , 140-141
estudios de la familia de , 140
prematuro , 140 *t*
trastornos de un solo gen del metabolismo lipídico llevando a , 140
genes de susceptibilidad , 140-141
estudios de gemelos de , 140
Correlación , 133
síndrome de Costello , 221, 223 *F*
metabolismo cumarina, por CYP2C9 , 202
taquicardia ventricular de Coumel , 290
Asesoramiento anormalidades congénitas y síndromes dismórficos , 229
para el cáncer familiar , 193-198, 193 *segundo*, 194 *F*
genético , 66, 229, 317-323
enfoque centrado en la persona , 319
enfoque psicodinámico en , 319
basado en un escenario de decisiones y el asesoramiento , 319

enfermedad de Cowden , 182, 191 *t*, 192, 192 *F*
la detección de , 196 *t*
CPM. *ver* Confinada mosaicismo placentario (CPM) CPVT. *ver* catecolaminérgica polimórfica taquicardia ventricular (CPVT)

síndromes de craneosinostosis , 69, 113-114, 117 *t*

CRC. *ver* El cáncer colorrectal (CRC)
creatina quinasa (CK) , 145 *F*
CREBBP gene , 107
'Cretinismo' , 150-151
síndrome de cri-du-chat de , 243, 244 *F*
Crick, Francis , 3-4, 6, 7 *t*, 9-10
CRISPR tecnología / Cas9 , 44, 45 *F*, 210
enfermedad de Crohn , 139-140
cruzando , 30-31
El síndrome de Crouzon , 113-114, 113 *t*
sitios de empalme crípticos , 20
ctDNA. *ver* ADN circulante tumor artefacto (ctDNA)
Cultura , 311
insuficiencia cultura , 311
ICV. *ver* variable común de inmunodeficiencia (CVID)
neutropenia cíclica , 172
ciclopía , 107
CYP2C9 gen, cumarina metabolismo por , 202
CYP2D6 gen, debrisoquina metabolismo por , 202

CYP21 gene , 170-171
La fibrosis quística (CF) , 150 *t*, 286-288
características clínicas de , 286
tratamiento farmacológico de , 206
genética de , 286-288
relación genotipo-fenotipo , 287
heterocigotos ventaja en , 88, 88 *t*
análisis de ligamiento de , 43
El trasplante de pulmón para , 206
detección neonatal de , 151
insuficiencia pancreática forma (PI) , 287
forma suficiente pancreático (PS) , 287
detección de portadores población para , 151-152
para el cribado de la población , 97, 329-330
tratamiento para , 205 *t*
fibrosis quística de la conductancia transmembrana regulador (*CFTR)* gene , 286-287, 287 *F*
clonación de , 206
pruebas de confirmación de , 44
nomenclatura de mutación , 18 *t*
mutaciones en , 287
mutación de amplificación refractario sistema (ARMS) -PCR para , 56 *F*
cistinuria , 4
tratamiento para , 205 *t*
citogenética , 5, 24
desarrollo de metodologías , 24 *t*
molecular , 27-28
citoquinas , 105
citomegalovirus , 227, 227 *t*
Citoplasma , 9
herencia citoplasmática o mitocondrial , 80

Las células T citotóxicas , 169

re
Dalton, John , 4
Daltonismo , 4
danazol , 171
DAPC. *ver* proteínas asociadas a la distrofina complejo (DAPC)
Darlington, Cyril , 3
Darwin, Charles , 5
Bases de datos, DNA , 328-329
Dausset, Jean , 7 *t*

de Maupertuis, Pierre , 1-2, 4
Sordera. *ver* Pérdida de la audición
metabolismo debrisoquina, por CYP2D6 , 202

Decay, absurdo mediada , 20
Descodificar , 329
Deformación , 217, 217 *F*. *ver también*
malformaciones código
degenerado , dieciséis
retrasar la edad de inicio , 96-97
Suprimido en el cáncer colorrectal (*DCC)* gene , 187

La deleción 1p36 síndrome , 247-248, 248 *F*
1q21.1 síndrome de eliminación , 248-249, 249 *F*

Deleción 4p síndromes , 243
Deleción 5p síndromes , 243
La deleción 9q34 Síndrome , 248, 248 *F*
La deleción 11p13 , 243-244, 245 *F*
síndrome de deleción 16p11.2 , 249, 250 *F*
Supresión 17q21.31 síndrome , 248, 249 *F*
La deleción 22q11 Síndrome , 245, 246 *F*
síndrome de deleción 22q11.2 , 173
supresión Xp22.3 , 245
supresiones , 18, 37
en *distrofina* gene , 283
frecuencia , 18 *t*
microdeleción , 27-28
gen parcial , 18 *t*
gen entero , 18 *t*
Delta-like-1 gene , 106-107
Delta-like-3 gene , 106-107, 107 *F*
Demencia , 142, 142 *t*
atrofia Dentatorubral-palidoluisiana
(ATN1) , 19 *t*
síndrome de Denys-Drash , 112, 112 *t*, 119 *t*
Ácido desoxirribonucleico. *ver* DNA
(ácido desoxirribonucleico)
epigenética de desarrollo y ,
121-123
inactivación del cromosoma X durante , 122-123,
122 *F*
anomalías del desarrollo , 119 *t*
familias de genes del desarrollo , 103-114
Los genes de desarrollo y el
cáncer , 119-121
y efectos posicionales , 121, 121 *t*
genética del desarrollo , 102-129, 129 *segundo*
DHODH gene , 47
La diabetes mellitus , 138-139
materno , 227
la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes , 202-203,
203 *F*
neonatal , 203
tipo 1 , 170 *t*
heredabilidad de , 132 *t*, 138
para el trasplante de islotes , 206
tipo 2
heredabilidad de , 132 *t*, 138-139, 139 *F*
heterocigotos ventaja en , 88 *t*
Diagnóstico, establecer , 317-318
diacinesis , 31 *F*, 32
displasia diastrófico , 87 *t*
Dictyotene , 32
secuenciación didesoxi , 57, 59 *F*
Dietilestilbestrol, efectos teratogénicos de , 225 *t*

regiones diferencialmente metiladas (DMR) , 77
Diferenciación , 104
herencia digénica , 75
DiGeorge / sedla do El síndrome ková , 114-115,
173, 222-223, 245, 246 *F*
dihidropirimidina deshidrogenasa , 202
Miocardiopatía dilatada , 290-291
diploteno , 31 *F*, 32
método directo, las tasas de mutación
Estimacion , 86
pruebas de mutación directa , 147
Revelación , 327 *segundo*
Enfermedad , 148. *ver también enfermedades específicas*
disomía , 33-34, 34 *F*
uniparental , 77, 77 *F*
Trastornos del desarrollo sexual (DSD) , 123-127,
125 *F*
clasificación de , 125-127
árbol de diagnóstico de , 127 *F*
nomenclatura relativa a , 125 *t*
quimeras Dispermic , 40
Dispermy , 35, 121
Ruptura , 217, 217 *F*
De diversidad (D) regiones , 168
Los gemelos dicigóticos , 128 *t*, 129
DMD. *ver* Distrofia muscular de Duchenne
(DMD) DMR. *ver* diferencialmente
metilado
Regiones (DMR)
DMRT1 gene , 124-125
DNA (ácido desoxirribonucleico) , 9-10
antiparalelo , 9-10
cadena antisentido , 14
como la base de la herencia , 3-4
elementos de contorno , dieciséis
doble hélice , 10 *F*
extragenic , 12-13
ADN minisatélite hipervariable , 13
basura , 12
filamento de revestimiento , 10
filamento principal , 10
microsatélite , 13
minisatélite , 13
mitocondrial , 13-14
no codificante , 20
región promotora , dieciséis
satélite , 13
segmentos de codificación de, por κ, λ, Y varios
Cadenas pesadas , 168, 168 *F*
cadena con sentido , 14
secuenciación , 5-6
estructura de , 9-10, 10 *F*
telomérica , 13
3 ' fin , 9-10
Dominio de unión al ADN , 17
proteínas nucleares de unión a ADN , 181
'Chips.' De ADN *ver* DNA microarrays de ADN
reticular 1c proteína de reparación
(DCLRE1C) , 173
bases de datos de ADN , 328-329
huella de ADN , 321
marcadores de ADN, vinculados , 145
la metilación del ADN , 79, 79 *F*, 122
cáncer y , 185, 186 *F*
ganancia de , 79-80
pérdida de , 79-80
DNA microarrays , 54
ADN genes de reparación de falta de coincidencia , 177,
190-191
la reparación del ADN , 22, 22 *t*
la replicación del ADN , 10, 11 *F*
orígenes de , 10
semiconservative , 10
deslizado mispairing hebra , 13
Secuencias de ADN secuencias potenciadoras exón de
empalme , 20
altamente repetidos intercalados repetitivo , 13

repetidos en tándem , 13
tipos de , 11-14, 12 *segundo*
la síntesis de ADN dirigida por
ARN , 17
translesion , 22
tecnologías de ADN, el desarrollo de , 45-46, 50 *t*

transfección de ADN , 180-181
estudios de transfección de ADN , 180-181
perfilado tumor DNA , 188-193, 188 *F*
virus de ADN, en la carcinogénesis , 179, 179 *t*

DOCK8 , 173
Muñequita , 330
características dominantes , 2
mutaciones dominantes negativos , 20-21
inseminación artificial , 314
análisis Dosis , 60-62
genómica comparativa microarray
hibridación durante , 62
multiplex dependiente de ligación sonda
amplificación para , 62, 62 *F*-63 *F*
PCR cuantitativa fluorescente para , 62, 63 *F*

La compensación de dosis , 122-123
dosimetría , 21
signo de doble burbuja, imagen ecográfica , 309 *F*

heterocigotos dobles , 70-71, 75
cromosomas doble hora , 180
Abajo, Langdon , 236
El síndrome de Down (trisomía 21) , 4-5, 33,
218, 236-238
hallazgos en el cromosoma , 237-238, 238 *t*

pintura del cromosoma , 38 *F*
características clínicas de , 236, 237 *segundo*, 238 *F*
demencia en , 142
las tasas de detección , 308 *t*
incidencia de , 236
la edad materna y , 237 *t*
el riesgo materno de , 308 *t*, 309 *F*
historia natural de , 237
el diagnóstico prenatal , 308-309
resultado QF-PCR en un feto , 305 *F*
el riesgo de recurrencia de , 238
pérdida espontánea del embarazo en , 237 *t*
translocación de , 37
prueba triple , 308
ultrasonografía , 308-309, 309 *F*
DPYD gene , 202
PCR digital de la gotita , 56
para el análisis de dosificación , 62
Drosophila melanogaster , 4
ventajas para el estudio de la genética , 4
genoma , 4
Hox genes en , 108, 111 *F*
metabolismo de los fármacos , 200-201, 205 *t*
modificación bioquímica de , 200, 201 *F*
cinética de , 200-201, 201 *F*
las etapas de , 200, 200 *F*

drogas
eventos adversos a , 203-204
para el cáncer , 204, 204 *t*
eficacia de , 204, 204 *F*
variaciones genéticas reveladas por , 201-202
como teratógenos , 225-226, 225 *t*
El tratamiento farmacológico , 205-206
DSD. *ver* Trastornos del desarrollo sexual (DSD)
Distrofia muscular de Duchenne (DMD) , 71, 72 *F*, 150 *t*, 281-284, 282 *F*
de anomalías cromosómicas , 44
terapia con medicamentos para , 206
rastreador de genes en , 53 *F*
caso aislado de , 98, 99 *F*
marcadores polimórficos ligados en , 145
detección neonatal de , 144 *t*, 150
translocaciones X-Autosome en , 73, 73 *F*
Dulbecco, Renato , 7 *t*
consultand ficticia , 96
Dunnigan-type lipodistrofia parcial familiar , 66-68, 69 *F*

16p11.2 la duplicación , 249-250, 250 *F*
La duplicación 22q11.2 , 245-246, 246 *F*
mutaciones dinámicas , 18-19, 18 *t*
DYNC1I1 gene , 103
DYNC2H1 gene , 115
disautonomía , 87 *t*
síndromes dismórficos , 215-235, 235 *segundo*
el asesoramiento genético para , 229
incidencia de , 215-216
y la afectación renal , 296
dismorfología , 218-219
displasia , 217-218
diastrófico , 87 *t*
ectodérmica , 217-218, 218 *F*
tanatofórica , 217-218, 218 *F*
síndrome nevo displásico , 191 *t*
Distrofia miotónica de proteínas quinasa *(DMPK)* gene , 286
complejo de proteínas asociadas a la distrofina (DAPC) , 283 *F*
distrofina gene , 283
distrofina proteína , 283

mi
EA. *ver* ataxia episódica (EA) Early infantil encefalopatía epiléptica KCNQ2 asociada , 234, 235 *F*
SMC1A asociada , 235
patrones temprana , 104-105
ectodermo , 114-115
displasia ectodérmica , 217-218, 218 *F*
estructuras ectodérmicas , 103
ectrodactilia , 220, 220 *F*, 220 *t*
Edema, angioneurótico, el tratamiento de , 205 *t*

protocolo 'Edmonton' , 206
EDS. *ver* síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) Edwards (trisomía 18) , 33, 238, 239 *F*

síndrome EEC , 220, 220 *t*
EGFR mutación , 204, 204 *F*
síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) , 294-295, 295 *F*, 317-318, 318 *F*, 318 *t*
Clasificación de Villefranche , 294 *t*
ELA2 , 172
síndrome de Ellis van Creveld , 87 *t*, 117 *t*
embryoblast , 121
etapa embrionaria , 102, 102 *t*
terapia de células madre embrionarias , 212
La distrofia muscular de Emery-Dreifuss , 66-68
riesgos empíricos , 100-101
EMSY gene , 192
Encefalopatía, a principios de KCNQ2 asociada epiléptica infantil , 234, 235 *F*
SMC1A asociada , 235
ENCODE (Enciclopedia de DNA Elementos) proyecto , 46-47
endodermo , 114-115
estructuras endodermales , 103
Cáncer endometrial , 196 *t*
Retículo endoplásmico , 9
endorreduplicación , 121
metabolismo energético, trastornos de , 269-271
Los agentes ambientales , 225-228
Los factores ambientales, en el cáncer , 177-179
de reemplazo enzimático, para el tratamiento de enfermedad genética , 205, 205 *t*
epialelos , 122
La epigenética del cáncer y , 185-186
concepto de , 121-122
Epilepsia, materna , 227-228
ataxia episódica (EA) , 275
cáncer de ovario epitelial , 193
Virus de Epstein Barr , 179 *t*
Erlotinib (Tarceva) , 204, 204 *t*
Eritroblastosis fetal , 175
porfiria eritropoyética congénita , 266
protoporphyria eritropoyética , 266
Eritropoyetina, biosintética , 206 *t*
Cuestiones éticas
en la detección de portadores y pruebas de predicción , 147
dilemas en la clínica de genética , 325-327
Ethox Centro marco de la ética clínica y , 324, 324 *segundo*
del Proyecto del Genoma Humano , 46
marco y Jonson , 324, 324 *segundo*
en genética médica , 323-331, 331 *segundo*
interés público y , 327-330
La ética, la definición de , 323
Marco de Ética Ethox Centro Clínico , 324, 324 *segundo*
heterogeneidad etiológica , 317
eucromatina , 25
histona eucromatina metil transferasa 1 *(EHMT1)* gene , 248
Tribunal Europeo de Derechos Humanos , 328-329

Evans, Martin , 7 *t*
fichas exoma , 137
La secuenciación del exoma , 42, 47-48, 47 *F*-48 *F*, 48 *t*, 64 *t*
onfalocele , 309, 309 *F*
secuencias de corte y empalme potenciador Exon , 20
La familia extendida, implicaciones para , 327
matar extracelular , 165
Eye, la terapia génica y , 208-209

F
La enfermedad de Fabry , 265
detección neonatal de , 144 *t*
tratamiento para , 205 *t*
angiofibromas faciales , 281 *F*
distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD) , 282 *F*, 284-285, 284 *F*-285 *F*
Factor V Leiden, PCR en tiempo real , 58 *F*
Factor VIII, biosintética , 206 *t*
Factor IX, biosintética , 206 *t*
Poliposis adenomatosa familiar (FAP) , 182, 189-190, 190 *F*, 192-193
localización cromosómica de , 183 *t*
riesgo de , 147
la detección de , 196 *t*
tratamiento para , 198 *t*, 205 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
cáncer familiar en el asesoramiento genético , 193-198, 193 *segundo*, 194 *F*
la detección de , 194-198
síndrome de predisposición al cáncer familiar , 193-194
cirugía profiláctica para , 198 *t*
la detección de , 196 *t*
las directrices de evaluación sugeridos para , 196 *t*
Hipercolesterolemia familiar , 140, 262-263, 262 *F*-263 *F*
tratamiento para , 205 *t*
lipodistrofia familiar parcial, Dunnigan-tipo , 66-68, 69 *F*
retinoblastoma familiar , 191 *t*
riesgo familiar , 134
enfermedad aneurisma aórtico torácico Familial (FTAAD) , 293-294
familia extendida , 327
inmediato , 326-327
balanceo de la familia , 325-326
Antecedentes familiares de anomalía cromosómica , 310
de anormalidades estructurales congénitas , 310-311
de trastorno de un solo gen , 310
de dificultad de aprendizaje no diagnosticada , 311
la selección de familias , 144
Los estudios familiares , 66
de la enfermedad de Alzheimer , 142
de cáncer , 178
de la enfermedad de la arteria coronaria , 140
de la esquizofrenia , 141
terminología para , 66
árboles genealógicos , 66, 67 *F*-68 *F*
La anemia de Fanconi , 252, 252 *F*, 252 *t*
FAP. *ver* Poliposis adenomatosa familiar
metabolismo ácido (FAP) Fatty, trastornos de , 269
Fertilización , 102-103
Síndrome de alcoholismo fetal , 226, 226 *F*
la exploración de anomalías fetales , 309
detección de anomalías fetales , 149
La hemoglobina fetal, la persistencia hereditaria de , 161

mosaicismo fetal, cierto , 311
etapa fetal , 102, 102 *t*
síndrome de valproato Fetal (FVS) , 227, 228 *F*

fetoscopia , 303 *t*, 306
FGF1 gene , 115-118
FGF2 gene , 115-118
FGF4 gene , 115-118
FGF8 gene , 115-118
FGFR1 gene , 113 *F*
FGFR2 gene , 69, 113 *F*
FGFR3 gene , 113, 113 *F*, 113 *t*, 217-218

FGFR. *ver* factor de crecimiento de fibroblastos receptores (FGFR) FGFs. *ver* factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) fibrilina tipo 1 , 292

tipo 2 , 293
receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) , 113-114

trastornos del desarrollo causados por mutaciones en , 113 *t*
estructura de , 113 *F*
factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs) , 104
Filamina A (*FLNA)* gene , 66-68
Huella digital, DNA , 52
Fingerprinting, DNA , 321
Fuego, Andrew , 7 *t*
familiares de primer grado , 133
la pérdida del embarazo en el primer trimestre, espontánea , 215

PEZ. *ver* Fluorescente hibridación in situ (FISH) Fisher, Ronald , 132
5 ' gorra , 15
5 ' taponado , 15
la secuenciación de ADN didesoxi fluorescente , 57, 59 *F*

Fluorescente hibridación in situ (FISH) , 5, 24 *t*, 27-28

sondas centroméricas , 27
único de secuencia de cromosoma específico sondas , 27-28
tipos de sondas , 27-28
sondas de pintura de todo el cromosoma , 28
Ciencia forense , 328-329
45, X. *ver* síndrome de Turner (45, X)
46, XX DSD , 126 *F*, 127, 128 *segundo*
46, XY DSD , 126-127, 127 *segundo*
46, Xr (X) fenotipo , 241
47, XXY. *ver* El síndrome de Klinefelter (47, XXY)
47, XXX , 241, 311-312
47, XYY , 311-312
fundador caso , 91
el efecto fundador , 87
haplotipo fundador , 91
sitio frágil , 241
cromosoma X frágil , 241, 242 *F*
El sitio X frágil A (*FMR1)* , 19 *t*
El sitio de X frágil E (*AFF2)* , 19 *t*
Síndrome X frágil , 241-243
características clínicas de , 241, 242 *F*
asesoramiento genético y , 242-243
correlaciones genotipo-fenotipo de , 243 *t*

defecto molecular de , 241-242, 243 *F*
síndrome X frágil temblor / ataxia (FXTAS) , 242

mutaciones de cambio , 18 *t*, 20
Las regiones marco , 168
Franklin, Rosalind , 3-4
Mellizos , 129
FRAXA , 241-242
FRAXE , 242
Frecuencia , 5
La ataxia de Friedreich , 275
PCR para , 55 *F*
expansión de repetición de triplete y , 19 *t*
displasia frontometafisaria , 66-68
intolerancia a la fructosa, hereditaria , 260
mosca de la fruta , 4
ventajas para el estudio de la genética , 4
genoma , 4
FSHD. *ver* facioescapulohumeral musculares distrofia (FSHD) FTAAD. *ver* aorta torácica Familial enfermedad aneurisma (FTAAD)
clonación funcional , 42
La genómica funcional , 46
Los polipéptidos de fusión , 157
Proteína de fusión , 180
FVS. *ver* síndrome de valproato Fetal (FVS) FXTAS. *ver* Frágil X temblor / ataxia síndrome (FXTAS)

sol
sol$_0$ fase , 30
sol$_1$ fase , 30, 30 *F*
sol$_2$ fase , 30, 30 *F*
G6PD. *ver* La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) mutaciones de ganancia de función , 20, 119-121
galactosemia , 260
detección neonatal de , 150, 150 *t*
tratamiento para , 205 *t*
α- Galactosidasa A, biosintética , 206 *t*
Galton, Francis , 5
Gametos mutaciones en , 17
posibles genotipos, fenotipos, y gametos formado a partir de alelos en ABO locus , 75, 75 *t*
gametogénesis , 32-33, 32 *t*
gen de la proteína de unión de huecos *GJB1* , 276-277
Garrod, Archibald , 4
localización cromosómica de cáncer gástrico , 183 *t*
enfermedades asociadas con , 178
la detección de , 196 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
gastrulación , 102-103, 103 *segundo*
La enfermedad de Gaucher , 87 *t*, 265
proteína / reemplazo enzimático para , 205
tratamiento para , 205 *t*
G (Giemsa) de bandas , 24 *t*, 26-27, 28 *F*
G-bandas propagación de metafase , 28 *F*
cariotipo masculino G-bandas normales , 27 *F*

Gefitinib (Iressa) , 204, 204 *t*
La amplificación génica , 180
corrección de genes, específica , 210
Gen ciclismo expresión , 105-106
el control postranscripcional de , 17
regulación de , 16-17, 17 *F*
control de RNA mediada de , 17
Las familias de genes
clásica , 12
multigénica , 12
El flujo de genes (migración) , 85
La cartografía genética para genes de
enfermedades humanas , 42
de enfermedades hereditarias humanas , 45, 45 *F*
trastornos de repetición de trinucleótidos para , 43
patentes de genes , 329
transposición de genes , 32
tamaño gen , 87
la estructura del gen , 12, 13 *F*
superfamilias de genes , 12
Terapia de genes , 7-8, 207-210
modelos animales de , 207-208
para la fibrosis quística , 288
definicion de , 207
enfermedades potencialmente tratados por , 207 *t*
dilemas éticos en , 329
ex vivo , 208 *F*
la transferencia de genes en , 208-210
línea germinal , 207
métodos no virales de , 209-210
requisitos reglamentarios de , 207
célula somatica , 207
órganos diana de , 208-209
aspectos técnicos , 207-208
el uso de células madre embrionarias , 212-213, 212 *F*

agentes virales para , 209
virus adeno-asociados , 209
adenovirus como , 209
lentivirus como , 209
en vivo , 208 *F*
Comité Asesor de la terapia génica (GTAC) , 329
rastreador de genes, las aplicaciones clínicas de , 52, 53 *F*

La transferencia de genes , 208-210
Los genes. *ver también los genes específicos*
de desarrollo , 103-114, 119-121
gestión interna , dieciséis
superfamilia de las inmunoglobulinas , 169
nuclear , 12
poligenes , 132
pseudogenes , 12
de transducción de señales ('señalización') , 113-114
De una sola copia , 12
término , 2
teoria de , 3
supresor de tumor , 182-185
dedo de zinc , 112-113
Codigo genetico , 16, 16 *t*
Asesoramiento genetico , 66, 317-323, 322 *segundo*
anormalidades congénitas y síndromes dismórficos , 229
definicion de , 317
directiva o no directiva , 319
discutir opciones , 319
en cáncer familiar , 193-198, 193 *segundo*, 194 *F*
los resultados en , 319-320
enfoque centrado en la persona , 319
números especiales en , 320-321
entra , 317 *segundo*
El diagnóstico genético, preimplantación (PGD) , 313, 313 *t*
enfermedad genética / somática
trastornos adquiridos , 5
adopción y , 321
en la vida adulta , 6
y la concepción asistida , 313-314
en la niñez , 6
modo de herencia de establecer , 74-75

impacto de , 6
modelos de ratón para , 7-8
en recién nacidos , 6
presintomático de la prueba , 144
la detección de , 144-153, 152 *segundo*

tratamiento de , 87, 204-206
los enfoques convencionales de , 205-206
tratamiento de drogas como , 205-206
proteína reemplazo / enzima , 205, 205 *t*
transplante de tejidos como , 206
de expansiones de tripletes de repetición , 18-19, 19 *t*

La deriva genética, al azar , 85, 85 *F*
Los efectos genéticos , 21
El mejoramiento genético , 326
La heterogeneidad genética , 317-318
aislamientos genéticos , 87
ligamiento genético , 89-91, 89 *F*
Mapeo genético. *ver* El análisis de ligamiento
polimorfismo genético , 88
registros genéticos , 152
papeles de , 152 *segundo*
La investigación genética, el consentimiento informado de , 327, 327 *segundo*

baja estatura genética , 113-114
La susceptibilidad genética se acerca a la demostración , 131-132
tipos y mecanismos de , 130
Las pruebas genéticas, ventajas y
desventajas de , 148 *segundo*
Genética avances en , 8
bioquímico , 4
de cáncer , 177-198, 199 *segundo*
cánceres de comunes , 186-188
comunidad , 144
de desarrollo , 102-129
descubrimientos que han llevado a Premio Nobel
de Medicina o Fisiología y / o Química , 7 *t*

inicios de , 1-2
cuestiones éticas y legales en , 323-331
historia de , 1-8, 8 *segundo*
impacto de, en la medicina , 1-8, 8 *segundo*
seguros y , 328
últimos acontecimientos importantes , 6-8
matemático , 83-93
molecular , 5
multifactorial , 130-143, 143 *segundo*
orígenes de , 4-6
farmacogenética , 200-213, 214 *segundo*
población , 83-93
cuantitativo , 132
reproductivo , 303-315, 316 *segundo*
trasplante , 170
La genética clínica, dilemas éticos en , 325-327

El síndrome Genitopatellar , 232, 233 *F*
malformaciones genitourinarias , 223 *segundo*
Genocopies , 71
Genoma (s) mosca
de la fruta , 4
codigo genetico , 16, 16 *t*
término , 3
proyecto de mil genomas , 137
La secuenciación del genoma
ventajas y desventajas de,
comparación con la secuenciación del exoma , 64 *t*

como prueba de diagnóstico clínico , 64-65
asociación del genoma completo (GWA) estudios , 135-136, 136 *F*-137 *F*
escaneo de todo el genoma , 43
Huella genética , 77-80, 185
genómica comparativa , 46
funcional , 46
Proyecto Genoma Humano , 6-7
Genotipo
equilibrio de Hardy-Weinberg para , 83
posibles genotipos, fenotipos, y
gametos formado a partir de alelos en ABO locus , 75, 75 *t*
correlaciones genotipo-fenotipo , 21
en la fibrosis quística , 287
en el síndrome del cromosoma X frágil , 243 *t*
en la neurofibromatosis tipo 1 , 280
Expresión genotipo-Tissue (Gtex)
Proyecto , 47
software genotyper , 52 *F*
Genotipos, la determinación de , 2, 2 *F*
la terapia génica de la línea germinal , 207
mutaciones germinales , 177, 181-183, 182 *F*
Diabetes gestacional , 138
Giemsa (G) de bandas , 24 *t*, 26-27, 28 *F*
G-bandas propagación de metafase , 28 *F*
cariotipo masculino G-bandas normales , 27 *F*
Gigantismo, cerebral , 221
Gleevec (imatinib) , 204, 204 *t*
gli , 107
GLI3 genes , 107, 112
anomalías del desarrollo asociados
con , 112 *t*
en las extremidades, como modelo de desarrollo , 118
en los efectos de posición , 121 *t*
α- grupos de genes de globina , 12, 12 *F*

la estructura del gen , 156, 156 *F*
β- grupos de genes de globina , 12, 12 *F*

la estructura del gen , 156 *F*
θ- Globina, la estructura del gen , 156
cadena de globina, la estructura de , 155-156
mapeo de genes de globina , 155-156, 155 *F*
estructura , 156, 156 *F*
La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
(G6PD) en , 144 *t*, 202

heterocigotos ventaja en , 88 *t*
tratamiento para , 205 *t*
variantes en , 201-202
aciduria glutárica, tipo 1 , 87 *t*, 258-259
detección neonatal de , 150 *t*
Aciduria glutárica II , 269
trastornos de almacenamiento de glucógeno (EAG) , 260-261
Goldstein, Joseph , 7 *t*
dosis gonadal , 21
mosaicismo gonadal , 76, 98
tejido gonadal , 17
síndrome de Gorlin , 107, 109 *F*, 119 *t*, 182, 191 *t*, 196 *t*

La gota, idiopática primaria , 265
enfermedad de Graves, HLA y , 170 *t*
Greengard, Paul , 7 *t*
Greider, Carol , 7 *t*
Greig cefalopolisindactilia , 112, 113 *F*
síndrome de Grieg , 107
Griffith, Fred , 3-4
receptores de factores de crecimiento , 181
Los factores de crecimiento , 181
La hormona del crecimiento, biosintética , 206 *t*
GTAC. *ver* Terapia génica Asesor Comité de prueba (GTAC)
Guthrie , 150 *t*
para la fenilcetonuria , 255-257
Los estudios GWAS. *ver* De todo el genoma asociación (GWA) estudios

H
antígeno HY , 170
potenciador de Hairy de split-7 , 106-107
El síndrome mano-pie-genital , 108-109
Haplo-insuficiencia , 20
haplotipo , 91, 170
Consorcio de referencia haplotipo , 137
proyecto HapMap , 135
Hardy, GH , 83
Hardy-Weinberg de aplicaciones , 86-87
factores que pueden perturbar , 84-85
validez de , 85-86
principio de Hardy-Weinberg , 83, 83 *F*-84 *F*, 84 *t*
Hartwell, Leland , 7 *t*
HAX1 gene , 172
Media pensión. *ver* La hemoglobina (Hb) HCM. *ver* Miocardiopatía hipertrófica
(HCM) de alta definición. *ver* La enfermedad de Huntington (HD) portabilidad del seguro médico y

Ley de Responsabilidad , 328
La pérdida de audición neurosensorial, la herencia
patrón de , 317-318, 318 *t*
*erizo (*HH) la familia de genes , 104
motivo hélice-bucle-hélice , 17
motivo hélice-giro-hélice , 17
hemo , 154
metabolismo hemo, trastornos de , 266, 267 *F*

La hemocromatosis , 267-268
HLA y , 170 *t*
La electroforesis de hemoglobina , 151, 157 *F*
La hemoglobina (Hb) , 154-162, 163 *segundo*
terminación de la cadena , 157
control de la expresión de , 156
supresión , 156
expresión del desarrollo de , 154-155, 155 *F*, 155 *t*

trastornos de , 156-161
síntesis de , 156-157
fetal , 161 *F*
mutacion con desplazamiento de la pauta de lectura , 157
anomalías funcionales de , 157 *t*
polipéptidos de fusión , 157
estructura de la cadena de globina , 155-156
inserción , 156
mutación puntual , 156
análisis de proteínas de , 154, 154 *F*
Los estudios de proteínas , 155
variantes estructurales de , 156-157, 157 *t*
estructura de , 154
síntesis de , 156
trastornos de , 159-161
tipos de mutación , 156-157
hemoglobinopatías , 154-162, 163 *segundo*
variación clínica de , 161, 162 *F*
la detección de , 162, 162 *F*
enfermedad hemolítica, del recién nacido , 175
Hemofilia , 4, 71, 300-301, 300 *F*
características clínicas de , 300-301
genética de , 301

la hemofilia A , 144 *t*, 300
'Inversión flip , 301 *F*
genética de , 301
tratamiento para , 205 *t*
La hemofilia B , 144 *t*, 300
genética de , 301
Leyden , 301
La deficiencia de glucógeno fosforilasa hepática (GSD VI) , 261
porfirias hepáticas , 266
virus de la hepatitis B , 179 *t*
cáncer hepatobiliar , 196 *t*
Hepatoblastoma, localización cromosómica de , 183 *t*

HER2 gene , 27-28
Herceptin (trastuzumab) , 204 *t*
Angioedema hereditario , 171
condiciones hereditarias
enfermedad genética somática adquirida , 5
anomalías cromosómicas , 4-5
trastornos multifactoriales , 5
trastornos monogénicos , 4
coproporfiria hereditaria , 266
intolerancia a la fructosa , 260
telangiectasia hemorrágica hereditaria , 288-289, 289 *F*
neuropatías hereditarias motoras y sensoriales (HMSNs) , 275-277
características clínicas de , 275-276, 276 *F*
formas de , 276 *F*
genética de , 276-277
HMSN tipo 4 , 276
HMSN1a , 275-276, 277 *F*
HMSN2 , 276
neuropatía hereditaria, con la responsabilidad de parálisis por presión , 276
cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC) , 190-191, 190 *F*, 196 *t*
persistencia hereditaria de hemoglobina fetal , 161

mutacional de base , 161
Hereditaria sensorial y autonómica neuropatías (HSANs) , 277
Hereditaria paraparesia espástica (HSP) , 277
esferocitosis hereditaria, el tratamiento de , 205 *t*

heredabilidad , 131
Herpes Simple , 227 *t*
Heterodisomía, uniparental , 77
heteromorfismo , 38
Heteroplasmy , 81, 81 *F*
heterotaxia , 112-113
Heterocigosidad, la pérdida de , 183, 183 *t*, 184 *F*
ventaja heterocigota , 84-85
poblaciones de grandes , 87-88, 88 *t*
detección de heterocigotos , 144
Los heterocigotos dobles , 70-71, 75
manifestando , 72
plantas heterocigotas , 2
hexosaminidasa , 145
HFE gen, la mutación de , 56 *F*
factores de alto riesgo , 311
Hipócrates , 1
La enfermedad de Hirschsprung , 119 *t*
Histona, cromosómica , 11
Historia, de la genética , 1-8, 8 *segundo*
sistema HLA. *ver* Antígeno leucocitario humano sistema (HLA)

HMSNs. *ver* hereditaria motora y sensorial neuropatías (HMSNs)
HNF1A de genes, mutaciones en , 202-203
HNPCC. *ver* Hereditario no asociado a poliposis cáncer colorrectal (HNPCC)
Hoagland, Mahlon , 4
Hoffman-La Roche , 329
herencia holandric , 71, 74
Holley, Robert , 7 *t*
holoprosencefalia , 107, 108 *F*, 222-224
homeobox (*Hox)* genes , 107-109, 115-118

homocistinuria , 258, 259 *F*
tratamiento para , 205 *t*
homoinjerto , 170
homólogos , 25
homoplasmia , 81
La homocigosis , 69-70, 183
mapeo de la homocigosis , 43
plantas homocigotas , 2
Indios Hopi, trastornos recesivos que están común en , 87, 87 *t*
Los receptores nucleares de hormonas , dieciséis
Horritz, Robert , 7 *t*
'Puntos calientes' , 90
los genes de limpieza , dieciséis
HOXA gene , 118
HOXA13 gene , 108-109
HOXD gene , 118
HOXD10 gene , 108
HOXD13 gene , 108-109
HRAS gene , 221 *t*
HSANs. *ver* Hereditaria y sensorial neuropatías autonómicas (HSANs) HSP. *ver* paraparesia espástica hereditaria (HSP)
HTT gen, las expansiones de repetición en , 19
HUGO. *ver* Organización del Genoma Humano (Hugo) genes de enfermedades humanas estrategias históricas para , 42 *t*

identificación independiente de la posición de , 42-43, 43 *F*

Ley de Fertilización Humana y Embriología , 330, 330 *segundo*
Los mapas de genes humanos , 45, 45 *F*
Organización del Genoma Humano (HUGO) , 44
Proyecto Genoma Humano , 6-7, 44-47, 329
cuestiones éticas, legales y sociales de , 46
Secuenciación del Genoma Humano , 46
antígeno leucocitario humano sistema (HLA) , 170

enfermedades asociadas , 170 *t*
loci de, alelos en , 170 *t*
polimorfismo , 170-171
Inmunidad humoral , 164
innato , 165-166
específica adquirida , 166-169
Humoral inmunidad adquirida específica , 166-169

trastornos de , 172-173
Hunt, Timoteo , 7 *t*
El síndrome de Hunter (MPS II) , 144 *t*, 264, 264 *F*

La enfermedad de Huntington (HD) , 273-274
la anticipación de , 76, 76 *F*
características clínicas de , 273-274
con la edad de aparición retardada , 96, 96 *F*
genética de , 274
distrofia miotónica y, la comparación de , 274 *t*

historia natural de , 273 *F*
expansiones de repetición de triplete y , 19 *t*
El síndrome de Hurler (MPS I) , 263-264
progeria Hutchinson-Gilford , 66-68
mola hidatidiforme , 121, 121 *t*
La hidrocefalia , 220 *t*
Hidropesía fetal , 159, 240 *F*
deficiencia de 21-hidroxilasa, HLA y , 170 *t*
síndrome de hiper-IgE , 173
síndrome de hiper-IgM , 172
La hipercolesterolemia autosómica, la terapia génica familiar recesivo para , 208
familiar , 262-263, 262 *F*-263 *F*
tratamiento para , 205 *t*
hiperfenilalaninemia , 257
Hiperplasia adrenal congénita, tratamiento para , 205 *t*
hipertelorismo , 228 *F*
hipertermia maligna , 202
tratamiento para , 205 *t*
prolongado , 227
La cardiomiopatía hipertrófica (HCM) , 290

ADN minisatélite hipervariable , 13
Las regiones hipervariables , 168
hipocondroplasia , 113-114, 113 *t*
Hipomelanosis de Ito , 239, 239 *F*
hypomorph , 20
La hipofosfatemia, ligada al cromosoma X , 73
Hipotiroidismo, para el cribado neonatal congénito , 150-151
tratamiento para , 205 *t*

yo
CCI. *ver* condiciones cardiacas hereditarias (CCI) Ictiosis, patrón de herencia de , 318 *t*

ICR. *ver* regiones de control de impresión de datos (ICR) ICSI. *ver* Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) idiograma , 27, 27 *F*
IgA. *ver* Inmunoglobulina A (IgA) IgD. *ver* Inmunoglobulina D (IgD) IgE. *ver* La inmunoglobulina E (IgE) IgG. *ver* La inmunoglobulina G (IgG) IgM. *ver* Inmunoglobulina M (IgM) IHC. *ver* La inmunohistoquímica (IHC)

IKK-gamma gene , 171
Imatinib (Gleevec) , 204, 204 *t*
de la familia inmediata, implicaciones para , 326-327
aclaramiento de complejos inmunes , 166
Inmunidad , 164
mediada por células innata , 164-165
humoral innata , 165-166
humoral específica adquirida , 166-169
innato , 164-166
trastornos hereditarios primarios de , 171-173
específica adquirida , 166-171
inmunodeficiencia asociada , 173-174
heredado , 171-174
X-linked , 174, 174 *F*
Inmunogenética , 164-175, 176 *segundo*
Inmunoglobulina A (IgA) , 167, 167 *t*
Inmunoglobulina D (IgD) , 167, 167 *t*

La inmunoglobulina E (IgE) , 167, 167 *t*
La inmunoglobulina G (IgG) , 167, 167 *t*
Inmunoglobulina M (IgM) , 167, 167 *t*
inmunoglobulinas , 167
alotipos , 167
clases de , 167, 167 *t*
superfamilia de genes , 169
-Cadena pesada de reordenamiento del gen , 168-169, 168 *F*
isotipos, subclases, e isotipos , 167
estructura de , 167
La inmunohistoquímica (IHC) , 190-191
La memoria inmunológica , 167
tripsina inmunorreactiva , 151
regiones de control de impresión de datos (ICR) , 77
improntas , 102-103
La fertilización in vitro (IVF) , 313-314
prueba inadvertida , 326-327
Errores innatos del metabolismo , 4, 255-271, 272 *segundo*
clasificación de , 256 *t*
El diagnóstico prenatal de , 271
Incesto , 321
frecuencia de anomalías en los niños de , 321 *t*
riesgo de anomalías en la descendencia de , 321 *t*
Incidencia , 5
Los hallazgos incidentales, dilemas éticos y , 327, 328 *segundo*
evaluación incompleta , 88-89
Incontinencia pigmentada , 73, 74 *F*
Distribución independiente , 3
Caso índice , 66
método indirecto, de las tasas de mutación
Estimacion , 86-87
medicina individualizada , 202
Inducida de células madre pluripotentes (iPS) , 210
la terapia de células madre pluripotentes inducidas , 213
Los bebés
desarrollo de , 102, 102 *t*
recién nacido , 6
infecciones maternas , 226-227
efectos teratogénicos , 226, 227 *t*
Esterilidad , 254
Inflamación , 166
Elección informada , 324
Consentimiento informado , 324-325
en la investigación genética , 327, 327 *segundo*
firmado , 324
herencia
autosómica , 66
dominante autosómico , 66-70, 68 *F*, 74
características que apoyan , 75 *segundo*
riesgos genéticos en , 66, 68 *F*
El cálculo del riesgo con , 95-97
análisis de segregación de , 88
autosómica recesiva , 70-71, 70 *F*, 74
características que apoyan , 75 *segundo*
riesgos genéticos en , 70, 70 *F*
El cálculo del riesgo con , 97-98, 97 *F*
análisis de segregación de , 88-89, 89 *t*
bases celulares de , 9-22, 23 *segundo*
base cromosómica de , 3
digénica , 75
DNA como la base de , 3-4
el modo de establecer , 74-75, 75 *segundo*
leyes de , 1-3
mendeliano , 66-75
mitocondrial , 80-81, 81 *F*
base molecular de , 9-22
multifactorial , 130
patrones de , 66-82, 82 *segundo*, 317-318, 318 *t*
poligénica , 4, 132
cuantitativo , 5
ligado al sexo , 66, 71-74
recesivo ligado al sexo, con el cálculo del riesgo , 98-99, 98 *F*
unifactorial , 66
Ligada al cromosoma X dominante , 73-75, 73 *F*-74 *F*, 75 *segundo*
X recesiva ligada , 71-75, 71 *F*, 75 *segundo*
riesgo genético en , 71, 71 *F*-72 *F*
Y-enlazado o holandric , 74-75, 75 *segundo*
Síndromes de cánceres hereditarios de predisposición , 193-194
síndromes de cáncer hereditarios , 189-191
condiciones cardiacas hereditarias (CCI) , 289-291
arritmias , 289-290, 290 *t*
miocardiopatías , 290-291
Síndromes de cánceres hereditarios de la familia , 191 *t*
trastornos hereditarios por inmunodeficiencia , 171-174
susceptibilidad heredada, de común
cánceres , 194
Inmunidad innata , 164-166
mediada por células , 164-165
trastornos de , 171
humoral , 165-166
mutagénesis de inserción , 207-208
Las inserciones , 18-19, 18 *t*, 37
La insulina, biosintética , 206 *t*
La insulina dependiente diabetes, HLA y , 170 *t*
factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF-2)* gene , 79
La secreción de insulina , 203, 203 *F*
Seguros, y la genética , 328, 328 *segundo*
Discapacidad intelectual , 321 *t*
interferón , 165
β- Interferón, biosintética , 206 *t*
La interleucina-1 receptor (IL-1R) itinerarios , 164-165, 165 *F*
Proyecto Internacional HapMap , 135
interfase , 30, 30 *F*
factores de transducción de señales intracelulares , 181
inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) , 313-314
inversiones , 37-39
paracéntricas , 39, 39 *F*
pericentric , 38-39, 39 *F*
secuenciación semiconductor Ion , 57-58
Radiación ionizante , 21
dosis medias , 21, 21 *t*
efectos teratogénicos de , 227
iPS. *ver* Inducida de células madre pluripotentes (IPS)
IRAK4 , 171
Iressa (gefitinib) , 204, 204 *t*
Metabolismo del hierro, trastornos de , 267-268
isocromosomas , 39-40
Caso aislado , 98, 99 *F*
secuencia de isomería , 112-113
Isoniazida, la acetilación de , 201 *F*
acidemia isovalérico , 150 *t*
isoenzimas , 88
Ito, de Hipomelanosis , 239, 239 *F*
ivacaftor , 206
El síndrome Ivemark , 112-113
FIV. *ver* La fertilización in vitro (IVF)

J

François Jacob, , 7 *t*
JAGGED1 gene , 106-107, 107 *F*
Janssens, Alfons , 3
La ictericia, congénita no hemolítica, tratamiento para , 205 *t*
Jeffreys, Alec , 52
síndrome de Jervell y Lange-Nielsen , 289
Jeune la distrofia torácica asfixiante , 117 *t*
La región de unión (J) , 168
hipermovilidad articular , 294
puntuación de Beighton para , 295 *t*
Probabilidad conjunta , 94, 98
marco Jonson , 324, 324 *segundo*
síndrome de Joubert , 117 *t*
ADN basura , 12
Justicia , 323 *segundo*
síndrome de poliposis juvenil , 182, 191 *t*, 192

K

KA11 gene , 193
síndrome de Kabuki , 230, 232 *F*
Kandel, Eric , 7 *t*
Kanner, Dr. Leo , 229
kappa (κ) cadena , 167, 168 *F*
Judios caraítas, trastornos recesivos que están común en , 87 *t*
síndrome de Kartagener (ciliar primaria discinesia) , 112-113, 117 *t*
karyogram , 27
cariotipo , 26
cariotipo masculino G-bandas normales , 27 *F*
preparación de , 26 *F*
los símbolos utilizados en la descripción , 29 *t*
el análisis del cariotipo , 27
KAT6B gene , 232
KCNJ11 gene , 203
KCNQ1 gene , 79
KCNQ2 asociado temprana infantil epiléptica encefalopatía , 234, 235 *F*
enfermedad de Kennedy , 19 *t*
Khorana, Gobind , 7 *t*
enfermedad renal, poliquístico , 117 *t*
patrón de herencia de , 318 *t*
transplante de tejidos para , 206
tratamiento para , 205 *t*
EQUIPO gene , 119 *t*
mutaciones de , 181
síndrome de Klinefelter (47, XXY) , 4-5, 239-240
hallazgos en el cromosoma , 240
características clínicas de , 240
'Movimiento de Knight' patrón de transmisión , 71
enfermedad de Kostmann , 172
KRAS gene , 221 *t*
mutaciones en el síndrome de Noonan de , 221
enfermedad Kugelberg-Welander , 278

L

Acidosis láctica , 271
MUCHACHO. *ver* deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) Lambda (λ) cadena , 167, 168 *F*

defectos de lateralidad , 112
Ley de la distribución independiente , 3
Ley de segregacion , 3
Ley de la uniformidad , 3
Además de las leyes , 94
Leyes de la herencia , 1-3
La ley de la multiplicación , 94
LDS. *ver* El síndrome de Loeys-Dietz (LDS) historia de las
dificultades de aprendizaje de la familia , 311

trastornos del neurodesarrollo y , 253
Discapacidad de aprendizaje , 229-235, 235 *segundo*
incidencia de , 215-216
Amaurosis congénita de Leber , 117 *t*
terapia génica para , 208-209
Leber neuropatía óptica hereditaria (LHON) , 271

cuestiones legales, en genética médica , 323-331, 331 *segundo*. *ver también* Las cuestiones éticas Legius síndrome , 280

enfermedad de Leigh , 271
signo del limón, la imagen ecográfica , 307, 307 *F*

Los lentivirus , 209
leptoteno , 31, 31 *F*
discondrosteosis Leri-Weil , 74
El síndrome de Lesch-Nyhan , 265
fibroblastos , 144 *t*
cremallera de leucina , 17
Leucemia
mieloide crónica , 180, 180 *F*
oncogenes en , 179
deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD) , 172
Lewis, Edward , 7 *t*
LGMDs. *ver* Del anillo óseo musculares
distrofias (LGMDs) LHON. *ver* Leber
óptica hereditaria
neuropatía síndrome (LHON)
Li-Fraumeni , 185, 191 *t*
la detección de , 196 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
modelo de Responsabilidad / umbral , 133-134
Las licencias para la concepción asistida , 314, 314 *segundo*

Seguro de vida , 328
Miembro, como modelo de desarrollo , 115-119, 120 *F*

iniciación y la especificación de , 115-118
diferenciación de los tejidos y el crecimiento en , 118-119, 121 *F*
la formación del brote , 115-118
deformidades de las extremidades, congénita , 228, 228 *F*
distrofias musculares del anillo óseo
(LGMDs) , 66-68, 282 *F*, 284
El análisis de ligamiento , 43-44, 90
trastornos de multifactoriales , 134
multipunto , 91, 91 *F*
El desequilibrio de ligamiento , 43, 91
marcadores ligados , 145
El cálculo del riesgo con , 99, 99 *F*
metabolismo de los lípidos , 140
trastornos de , 262-263
trastornos de un solo gen, dando lugar a enfermedad de la arteria coronaria , 140
proteinosis lipoide , 87 *t*
metabolismo de las lipoproteínas, los trastornos de , 262-263

la terapia génica mediada por liposomas , 209-210, 209 *F*
nódulos de Lisch, en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) , 279 *F*
Litio, efectos teratogénicos de , 225 *t*
Hígado, la terapia génica para , 208
LMNA gene , 66-68
correlación genotipo-fenotipo , 21
Las secuencias de localización , 15
la heterogeneidad locus , 70-71
LOD (logaritmo de las probabilidades) marca , 90-91, 90 *F*

síndrome Loeys-Dietz (LDS) , 293, 293 *F*

LOH. *ver* La pérdida de heterocigosidad de LOI (LOH). *ver* Pérdida de impresión (LOI) de cadena larga 3-hidroxiacil-CoA

La deficiencia de deshidrogenasa , 150 *t*, 269
acil-CoA de cadena larga deshidrogenasa
deficiencia , 269
De largo intercalados elementos nucleares , 13
síndromes de QT largo (SQTL) , 289
Las mutaciones de pérdida de función de las , 20, 119-120
La pérdida de heterocigosidad (LOH) , 183, 183 *t*, 184 *F*
La pérdida de impresión (LOI) , 185
enfermedad de Lou Gehrig. *ver* lateral amiotrófica esclerosis síndrome
(ALS) Lowe , 144 *t*
SQTL. *ver* síndromes de QT largo (SQTL)
lunáticos , 105-106
El carcinoma de pulmón, localización cromosómica de , 183 *t*

Lwoff, André , 7 *t*
síndrome de Lynch , 190-193
genes de reparación asociados con , 191 *t*

la detección de , 196 *t*
Lyon, María , 122
lyonización , 122
lisis , 166
trastornos de almacenamiento lisosomal , 263-265
lisosomas , 9

METRO

MAC. *ver* complejo de ataque de membrana enfermedad (MAC) de
Machado-Joseph , 19 *t*
MacLeod, Colin , 3-4
deformidad de Madelung , 74
Complejo mayor de histocompatibilidad , 170
Malformaciones. *consulta específica malformaciones*
cardíaco , 223 *segundo*
sistema nervioso central , 223 *segundo*
congénito , 5, 321 *t*
que muestran la herencia multifactorial , 130 *segundo*

definición y clasificación de , 216-217
ejemplos de , 216 *F*
causas genéticas de , 219-225
genitourinario , 223 *segundo*
de causa desconocida , 228
Malignidad , 254
Hipertermia maligna , 202
tratamiento para , 205 *t*
Sistema de Puntuación de Manchester , 195 *t*
displasia Mandibuloacral , 66-68
La manosa-proteína de unión , 165, 165 *F*
La unidad de mapa , 90
MAP2K1 gene , 221 *t*
map2k2 gene , 221 *t*
enfermedad del jarabe de arce , 260
detección neonatal de , 150 *t*
tratamiento para , 205 *t*
autozygosity mapeo , 43, 91, 92 *F*

gen de la globina , 155-156, 155 *F*
homocigosis , 43
trastornos de repetición de trinucleótidos Asignación , 43
síndrome de Marfan (MFS) , 291-293, 292 *F*
características clínicas de , 292-293
genética de , 293
criterios de Gante , 291 *t*
revisado , 292 *t*
el diagnóstico presintomático de , 146
cromosoma marcador, la presencia de , 312
síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) , 264

El matrimonio, consanguínea , 320, 320 *t*
MASP. *ver* serina proteasa MBL-asociado leucemia de células (MASP)
Mast , 119 *t*
efecto de la edad materna , 34
cromosomas maternos , 35
epilepsia materna , 227-228
Las infecciones maternas , 226-227
fenilcetonuria materna , 257-258
suero materno α- fetoproteína (MSAFP)
Niveles causas de la elevada , 307-308, 308 *segundo*

para el cribado prenatal , 307, 307 *F*
Prueba de suero materno , 307
genética matemática , 83-93, 93 *segundo*
El apareamiento selectivo , 84
no aleatorio , 84
aleatorio , 84
la diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes , 202-203, 203 *F*
método de máxima verosimilitud , 90
asociada a MBL serina proteasa (MASP) , 165-166

MBL2 gene , 166
La deficiencia de MCAD. *ver* cadena media acil-CoA deshidrogenasa (MCAD) enfermedad de deficiencia McArdle (GSD V) , 261

McCarty, Maclyn , 3-4
McClintock, Barbara , 7 *t*, 13
MCKD. *ver* enfermedad renal quística medular (MCKD) McKusick,
Victor , 4, 5 *F*
síndrome de McKusick-Kaufman , 117 *t*
'Catálogo de McKusick' , 4, 5 *F*
fenotipo McLeod , 44
El síndrome de Meckel-Gruber , 117 *t*
síndrome de Meckel , 220 *t*
cuestiones éticas en la genética médica , 323-331
cuestiones legales de , 323-331
orígenes de , 4-6
Intervención medica , 92-93
acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), la deficiencia , 269
detección neonatal de , 150 *t*
enfermedad renal quística medular (MCKD) , 297-298, 297 *F*
meduloblastoma , 196 *t*
megalencefalia , 220 *t*

Mitosis , 30-32
consecuencias de , 32
la segregación en , 34 *F*, 35, 38-39, 89 *F*
las etapas de , 30, 31 *F*
meiosis I , 30-32
La meiosis II , 32
meiótica , 88
El melanoma, localización cromosómica de , 183 *t*
MELAS (síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular) , 271
Mello, Craig , 7 *t*
síndrome de Melnick-Needles , 66-68
complejo de ataque a membrana (MAC) , 166
Mendel, Gregor , 1-3, 2 *F*
experimentos de reproducción , 2, 2 *F*
los experimentos con plantas , 2
Mendeliana, plazo , 2
herencia mendeliana , 66-75, 75 *segundo*
Meningioma, localización cromosómica de , 183 *t*

La enfermedad de Menkes , 266-267
Ley de Capacidad Mental , 324-325, 325 *segundo*
retraso mental, SETD5-asociado , 234, 235 *F*

MERRF. *ver* epilepsia mioclónica y desigual enfermedad de fibra roja (MERRF)
Merrick, Joseph , 279
La terapia con células madre mesenquimales , 213
mesodermo , 114-115
Mesodermo posterior-2 , 106-107
estructuras mesodérmicas , 103
El ARN mensajero (ARNm) , 14
empalme , 14-15, 14 *F*
mutaciones de splicing β- talasemia , 160
Vías metabólicas , 9
Metabolismo, errores innatos del. *ver* Innato errores de la metabolómica
metabolismo , 46
leucodistrofia metacromática (MLD) , 265
Metales, metabolismo de, trastornos de , 266-268

metafase , 29, 30 *F*
metafase I , 32
metafase para untar , 27, 28 *F*
La metahemoglobina , 157
La metilación , 77, 122
de DNA , 185, 186 *F*
ganancia de , 79-80
pérdida de , 79-80
metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) gene , 224
aciduria metilglutacónico , 260
acidemia metilmalónica, el tratamiento de , 205 *t*

acidurias metilmalónico , 259-260
MFS. *ver* síndrome de Marfan (MFS) Microarray
CGH , 5, 62, 64 *F*, 245-250
para el análisis de dosificación , 62
indicaciones para , 253-254, 253 *segundo*
Microarrays, DNA , 54
microcefalia , 220 *t*
patrón de herencia de , 318 *t*
microdeleción , 27-28
síndromes de microdeleción , 27-28, 245-250, 245 *t*

Micrognatia, la imagen ecográfica , 304 *F*

microftalmia , 220 *t*

Los microARN (miARN) , 17
ADN de microsatélites , 13
La inestabilidad de microsatélites (MSI) , 190
Los microsatélites , 52, 52 *F*
Los microtúbulos , 29
MIF. *ver* factor inhibidor Mülleriana (MIF) Migración , 85, 104
ADN minisatélite , 13
minisatélites , 52
miRNAs. *ver* Los microARN (miARN) recurrente
Aborto Involuntario , 254

espontáneo , 6, 215
genes de reparación , 190-191
asociado con el síndrome de Lynch , 191 *t*
desajuste de reparación (MMR) , 22, 22 *t*
Missense mutaciones efectos sobre producto
proteico , 18 *t*
frecuencia de , 18 *t*
no sinónimo , 20
β- talasemia , 160
heredabilidad faltante , 137
MITF gene , 109
Las mitocondrias , 9
El ADN mitocondrial , 13-14, 14 *F*
encefalomiopatía mitocondrial, láctico acidosis y episodios de ictus (MELAS) , 271
oxidación mitocondrial de ácidos grasos, trastornos de , 269
herencia mitocondrial , 80-81, 81 *F*
trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial , 269-271, 270 *F*
Mitofusina 2 (*MFN2)* , 276
mitosis , 5
Mitosis , 29, 30 *F*
divisiones celulares mitóticas, linaje de , 178 *F*
mixoploidia , 40
MLD. *ver* leucodistrofia metacromática (MLD) MLPA. *ver* Multiplex dependiente de ligación sonda de amplificación MMR (MLPA). *ver* desajuste de reparación (MMR) MND. *ver* enfermedad de la motoneurona citogenética (MND) Molecular , 27-28

Genética molecular , 5
Monod, Jacques , 7 *t*
enfermedades monogénicas , 273-302, 302 *segundo*
sangre , 298-301
tejido conectivo , 291-295
etiología genética de , 47-48
la identificación de genes para , 42-48, 49 *segundo*
técnicas de laboratorio para , 50-65, 50 *segundo*
secuencia de ADN polimorfismos para , 50-52

análisis de dosis en , 60-62
y la detección de mutaciones , 54-56, 54 *t*
PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para , 50

métodos basados en la secuenciación en , 57-58
neurocutáneo , 278-281
neurológico , 273-274
renal , 296-298
respiratorio , 286-289
monosomía , 34-35
Los gemelos monocigóticos , 128, 128 *t*
Morgan, Thomas , 3
morfogénesis , 215
síndrome de Morquio (MPS IV) , 264

mosaicismo , 40, 76, 123, 124 *F*, 311
definicion de , 40
gonadal , 76, 98
nivel 1 , 311
nivel 2 , 311
nivel 3 , 311
razón para , 311
somático , 40, 40 *F*, 76
verdadera fetal , 311
enfermedad de la motoneurona (MND) , 278
criterios de diagnóstico para , 278 *segundo*
síndrome de Mowat-Wilson , 230-231, 232 *F*
ARNm. *ver* El ARN mensajero (ARNm) MSI. *ver* La inestabilidad de microsatélites (MSI)
MSX2 gene , 109
vía de señalización mTOR , 282 *F*
mucopolisacaridosis , 263-264, 264 *F*
tratamiento de , 264
El síndrome de Muir-Torre , 191 *t*
nanism Mulibrey , 87 *t*
factor inhibidor Mülleriana (MIF) , 124-125, 170

Los trastornos multifactoriales , 5
discontinuo , 133
modelos de enfermedades para , 137-143
riesgos de recurrencia empíricos para , 100, 100 *t*
la identificación de los genes que causan , 134-137
la genética multifactorial , 130-143, 143 *segundo*
curvas responsabilidad hipotética en , 134 *F*, 143 *segundo*
herencia multifactorial de las anomalías congénitas , 222, 223 *segundo*
trastornos que muestran , 130 *segundo*, 131 *F*
modelo de responsabilidad / umbral de , 133-134
familias multigénicas , 12
acil CoA deshidrogenasa de múltiples deficiencia , 269
múltiples alelos , 75
anomalías congénitas múltiples , 253
amplificación de desplazamiento múltiple , 313
neoplasia endocrina múltiple , 191 *t*, 198 *t*
tipo 2A , 119 *t*, 120
tipo 2B , 119 *t*, 120
Tipo i , 183 *t*, 196 *t*
tipo II , 187 *t*, 196 *t*
Mieloma múltiple , 168
Multiplex dependiente de ligación sonda amplificación (MLPA) , 62, 62 *F*-63 *F*
Multiplicación, las leyes de , 94
varios análisis de ligamiento , 91, 91 *F*
Muscle, la terapia génica para , 208
Las distrofias musculares , 281-286
Becker , 281-284, 282 *F*-283 *F*
Duchenne , 281-284, 282 *F*
Emery-Dreifuss , 66-68
facioescapulohumeral (FSHD) , 282 *F*, 284-285, 284 *F*-285 *F*
faja del miembro , 66-68
del anillo óseo (LGMD) , 282 *F*, 284
distrofia miotónica tipo 1 (MD1) , 285-286, 285 *F*
distrofia miotónica tipo 2 (MD2) , 286

oculopharyngeal , 19 *t*
Xp21 , 281-284
mutagénesis , 21-22
potencial mutagénico , 87
Los mutágenos químicos , 21-22
El análisis de mutaciones , 97-98

tasa de mutación (μ) , 87, 98
estimación de , 86-87
heterogeneidad mutacional , 71
Las mutaciones , 17-21
atrás , 17
definicion de , 17
detección de , 54-56, 54 *t*
métodos basados en PCR de , 55-56
métodos basados en la secuenciación , 57-58
dominante negativo , 20-21
dinámica , 18-19, 18 *t*
marco de lectura , 18 *t*, 20
frecuencia de , 18 *t*
efectos funcionales de, sobre las proteínas , 20-21
ganancia de función , 20, 119-120
línea germinal , 177, 181-183, 182 *F*
Haplo-insuficiencia , 20
y el equilibrio de Hardy-Weinberg , 84
pérdida de función , 20, 119-120
missense , 18 *t*, 20
nuevo , 69
nomenclatura para , 18 *t*
en el ADN no codificante , 20
disparates , 18 *t*, 20
no sinónimos , 19-20
punto , 180-181
promotor , 18 *t*
repetir expansiones , 18-19
firmas , 188-193, 189 *F*
silencio , 18 *t*, 19
somático , 17, 182-183
sitio de empalme , 18 *t*
empalme , 20
espontáneo , 21
efectos estructurales de, sobre las proteínas , 19-20
sinónimo , 19
tipos de , 17-18, 18 *t*
MX11 gene , 193
La miastenia gravis, HLA y , 170 *t*
Mi C oncogén , 180
proteína mielina cero , 276
La leucemia mieloide crónica , 180, 180 *F*
Mielomeningocele, toracolumbar , 217 *F*
MYH poliposis , 191-193
epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas
enfermedad (MERRF) , 270-271
Distrofia miotónica
La enfermedad de Huntington y la comparación de , 274 *t*

tipo 1 (MD1) , 19 *t*, 285-286, 285 *F*
características clínicas , 285-286, 285 *F*
genética , 286
tipo 2 (MD2) , 19 *t*, 286
Genética Myriad , 329

norte
NAIP genes , 278 *F*
La narcolepsia, HLA y , 170 *t*
NARP. *ver* Neurodegeneración, ataxia y
retinitis pigmentosa (NARP)
NAT1 gene , 201
NAT2 gene , 201
Nathans, Daniel , 7 *t*
Base de datos de ADN , 328-329
NATP pseudogen , 201
Sociedad de Historia Natural de Brünn , 2
Las células asesinas naturales (NK) , 165
NEMO , 171
La muerte neonatal, sin explicación , 254
diabetes neonatal , 203
El cribado neonatal, por α1- antitripsina
deficiencia , 150
diabetes insípida nefrogénica , 298
nefronoptisis , 117 *t*, 297-298, 297 *F*
Cresta neural , 114-115
Defectos del tubo neural , 216-217, 217 *F*,
224-225, 224 *F*, 307-308
riesgos de recurrencia empíricos para , 100, 100 *t*
tamizaje materno AFP sérica de , 307, 307 *F*

Neurocristopathies , 103
trastornos Neurocutáneos, monogénica , 278-281

Neurodegeneración, ataxia y retinitis
pigmentosa (NARP) , 271
Los trastornos del neurodesarrollo , 253
neurofibromas , 279, 279 *F*
neurofibromatosis , 182
tipo 1 (NF1) , 279-280, 279 *F*
localización cromosómica de , 183 *t*
características clínicas , 279
genética , 279-280
marcadores de ADN con enlaces para , 146
Nódulos de Lisch en , 279 *F*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
tipo 2 (NF2) , 280
localización cromosómica de , 183 *t*
Neurofibromin-1 gene , 280
Neurofibromin-2 gene , 280
trastornos neurológicos, monogénica , 273-274

neutropenia , 172
carcinoma de células basales nevoide , 107, 109 *F*, 182, 191 *t*, 196 *t*

nuevas mutaciones , 69
detección mancha de sangre del recién nacido , 149-150, 149 *t*-150
t, 255-257
prueba de audición del recién nacido , 151
Los recién nacidos enfermedad
genética en , 6
incidencia de anomalías en , 215-216
diabetes neonatal , 203
evaluación del recién nacido , 149-150, 329-330
'Clonal' secuenciación de próxima generación,
comparación con la secuenciación de Sanger , 58 *t*

secuenciación de próxima generación , 57-58, 60 *F*-61 *F*

para el análisis de dosificación , 62
NF κ B señalización. *ver* El factor nuclear kappa-B
(NF κ B) de señalización
Enfermedad de Niemann-Pick , 265
NIPT. *ver* prueba prenatal no invasiva
(NIPT) Nireberg,
Marshall , 7 *t*
células NK. *ver* Natural killer (NK) células N- *Mi C* , 180

Premio Nobel de Medicina o Fisiología , 10
Premio Nobel de Medicina o Fisiología y /
o Química , 7 *t*
Nodal familia , 104
cromosoma nomenclatura , 28-29,
29 *F*
complemento , 165-166
para las mutaciones , 18 *t*
No disyunción , 33-34, 34 *F*
causa de , 34
origen de , 34, 34 *t*
No invasiva pruebas prenatales (NIPT) , 314-315

No maleficencia , 323 *segundo*
No de maternidad , 69
No paternidad , 69, 321, 321 *F*
No penetrancia , 69, 95
decaimiento absurdo mediada , 20
Sin sentido efectos mutaciones en la proteína
producto , 18 *t*
frecuencia de , 18 *t*
no sinónimo , 20
El síndrome de Noonan , 220-221, 221 *F*
Distribución normal , 132 *F*
características humanas que muestran una , 132, 133 *F*

herencia poligénica y , 132-133, 132 *segundo*

transferencia de Northern , 54
NOTCH2 , 106-107
la señalización de Notch-delta , 105-106, 105 *F*
receptor Notch , 106-107
NUEVO TESTAMENTO. *ver* engrosamiento de la translucencia nucal
(NT) nucal, la imagen ecográfica , 304 *F*

La translucencia nucal (NT) , 303
Membrana nuclear , 9
El factor nuclear kappa-B (NF κ B) de señalización, los defectos
en , 171-172
genes nucleares , 12
Poros nucleares , 9
proteínas nucleares, de unión a ADN , 181
composición de ácido
nucleico de , 9
tipos de , 9
hibridación de ácidos nucleicos , 53-54
en técnicas , 52-54
sondas de ácido nucleico , 52-53
nucléolo , 9
nucleosomas , 11
la reparación por escisión de nucleótidos , 22, 22 *t*
metabolismo de nucleótidos, trastornos de , 266
Los nucleótidos , 9
alelo nulo , 20
nulisomía , 34-35, 77
Las anomalías numéricas , 33-35
anormalidades X-cromosómicas numéricas , 73

Enfermera, Paul , 7 *t*
Nüsslein-Volhard, Christiane , 7 *t*

O
OVAs. *ver* Óculo-auriculovertebral
espectro (OVAs)
portadores obligados , 71, 94
El albinismo ocular , 123, 144 *t*
espectro óculo-auriculovertebral (OVAs) , 117 *t*

albinismo oculocutáneo , 257 *F*-258 *F*, 258
heterogeneidad de , 258
distrofia muscular oculopharyngeal , 19 *t*
odds ratio , 99, 134-135, 135 *t*
queratoquiste , 196 *t*
síndromes OFD. *ver* Orofacial digital
(OFD) Síndromes síndrome
Ohtahara , 234, 235 *F*
El síndrome Okihiro , 118, 225-226
oligohidramnios , 217, 219 *F*
ensayo de ligadura de oligonucleótidos , 56, 57 *F*
Los oligonucleótidos, antisentido , 210

OMIM. *ver* Herencia mendeliana en línea en Man (OMIM) Los
oncogenes , 179-182
amplificación de , 180
en la translocación de interrupción cromosómicas , 179-180

detección de, por transfección de ADN estudios , 180-181
funcion de , 181, 181 *F*
identificacion de , 179-181
tipos de , 181-182
concepto One-gen una enzima , 255
Herencia mendeliana en el hombre (OMIM) , 4
Los ovocitos , 32
ovogénesis , 32, 33 *F*
síndrome de OPD. *ver* Oto-palato-digitales (OPD) opsonización
síndrome , 166
Opciones, discutiendo , 319
acidurias orgánicos , 258-260
Orofacial-digital (OFD) síndromes , 117 *t*
tipo 1 , 117 *t*
aciduria orótico , 266
gen ortólogo , 42
reloj de oscilación , 105-106
enfermedad de Osler-Weber-Rendu. *ver* Hereditario El osteosarcoma hemorrágica telangiectasia, la
localización cromosómica de , 183 *t*

Oswald Avery , 3-4
(OPD) síndrome Oto-palato-digitales , 66-68, 117 *t*

Cáncer de ovarios , 193
localización cromosómica de , 183 *t*
epitelial , 193
la detección de , 196 *t*, 197-198
tratamiento para , 198 *t*
Los síndromes de sobrecrecimiento , 221

PAG
proteína p53 , 183
proteína p105-Rb , 183
pachytene , 31 *F*, 32
HAP. *ver* La hipertensión arterial pulmonar (PAH)
sondas de pintura, de todo el cromosoma , 28
Pintor, Teófilo , 3
Pintura, los cromosomas , 28, 28 *F*
Emparejado-box (*PAZ)* gene , 109, 109 *t*
El síndrome de Pallister-Hall , 107, 112, 112 *t*, 113 *F*
Las células beta pancreáticas , 203, 203 *F*
El cáncer de páncreas, localización cromosómica de , 183 *t*

'Pangénesis' , 2
panmixis , 84
virus del papiloma , 179 *t*
inversiones paracéntricas , 39, 39 *F*
gen humano Paralogous , 42
adenoma de paratiroides , 196 *t*
Parker, Mike , 324, 324 *segundo*
mola hidatiforme parcial , 121
Parcial sexo vinculación , 74
síndrome de Patau (trisomía 13) , 33, 238, 239 *F*

Patched (Ptch) , 107, 108 *F*
parcheado (PTCH) gen , 119 *t*
Patentes, gen , 329
cromosomas paternos , 35
grupos de apoyo a pacientes , 319
Patrones, principios , 104-105
PAX2 gene , 109, 109 *t*
PAX3 gene , 42-43, 109, 109 *t*, 119 *t*, 121
PAX6 gene , 109, 109 *t*, 121 *t*, 243-244, 244 *F*
PCR. *ver* reacción en cadena de la polimerasa (PCR) dibujo
Pedigree , 66
enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher , 277
metabolismo de péptidos, trastornos de , 255-260
pericentric inversiones , 38-39, 39 *F*
La mortalidad perinatal, y congénita anormalidades , 215
mielina proteína-22 periférica (*PMP22)* , 276, 277 *F*

neuropatías periféricas, hereditarias , 275-278
hereditaria motora y sensorial neuropatías , 275-277
hereditaria sensorial y autonómica neuropatías (HSAN) , 277
paraparesia espástica hereditaria (HSP) , 277
atrofia muscular espinal (SMA) , 277-278
periferina gene , 75
La atrofia muscular peroneal , 275
trastornos peroxisomales , 268-269
Los peroxisomas , 9
enfoque centrado en la persona, en la genética asesoramiento , 319
Medicina personalizada , 202-204
síndrome de Peutz-Jegher (PJS) , 182, 191 *t*, 192, 192 *F*
síndrome de Pfeiffer , 113-114, 113 *F*, 113 *t*
DGP. *ver* Diagnostico de preimplantación genética (PGD) Fagocitosis , 164, 164 *F*
facomatosis , 182
farmacodinámica , 200
La farmacogenética , 200-213
La farmacogenómica , 6, 200, 203
farmacocinética , 200
Faríngeos (o branquiales) arcos , 114-115, 116 *F*, 117 *t*

mutación Phe508del , 287
contribución de , 287 *t*
phenocopy , 71
Fenol técnica de reasociación mejorada , 44

fenotipos , 1. *ver también* Genotipo-fenotipo correlaciones
fenotipo McLeod , 44
posibles genotipos, fenotipos, y gametos formado a partir de alelos en ABO locus , 75, 75 *t*
metabolismo de la fenilalanina, trastornos de , 255-258

fenilcetonuria , 150 *t*, 227, 255-258, 257 *F*

diagnóstico de , 255-257
heterocigotos ventaja en , 88 *t*
materno , 257-258
mutacional de base , 257
detección neonatal de , 147-148, 150
tratamiento de , 205 *t*, 255
Fenitoína, efectos teratogénicos de , 225 *t*
feocromocitoma , 196 *t*
Filadelfia (Ph 1) cromosoma , 180
focomelia , 225-226, 226 *F*
Agentes físicos, como teratógenos , 227
PI3K / AKT vía / mTOR , 206 *F*, 282 *F*

FOTO. *ver* de contenido de información polimórfica (PIC)
Piebaldismo , 119 *t*
secuencia de Pierre-Robin , 117 *t*
dilución de ojos rosados , 258
síndrome de Pitt-Hopkins , 231, 233 *F*
PJS. *ver* síndrome de Peutz-Jegher biopsia (PJS)
placentario , 306
mosaicismo placentario, confinado , 311
Células de plasma , 166-167
Plasmodium falciparum malaria , 84-85, 87
Factor de crecimiento derivado de plaquetas α gene (PDGFRA) , 224
pleiotropía , 66-68
Las mutaciones puntuales , 180-181
Polaridad , 103, 112-113
El poli (A) de cola , 15
poliadenilación , 15, 17
mutaciones señal de poliadenilación , 160
Polyasplenia , 112-113
Poliquistico enfermedad en los riñones , 117 *t*
patrón de herencia de , 318 *t*
transplante de tejidos para , 206
tratamiento para , 205 *t*
polidactilia , 1-2, 220 *t*
síndrome polidactilia corto costilla , 115, 117 *t*, 119 *F*

synpolydactyly , 110 *F*-111 *F*
imagen ecográfica , 304 *F*
poligenes , 132
condiciones poligénicas , 5
La herencia poligénica , 4, 132-133
reacción en cadena de la polimerasa (PCR) , 50, 51 *F*
sistema de mutación refractario a la amplificación (BRAZOS) , 55-56, 56 *F*
digital de la gotita , 56
cuantitativa fluorescente , 62, 63 *F*
tiempo real , 56, 58 *F*
alelos polimórficos , 91
de contenido de información polimórfica (PIC) , 88
estudios de asociación del polimorfismo , 131-132
polimorfismos de secuencia de ADN polimorfismos , 50-52
genético , 88
HLA , 170-171
restricción de longitud de fragmentos polimorfismos , 50-51
polimorfismos de nucleótido único (SNPs) , 42, 50-52, 203
Polipéptido , 15
poliploidía , 35
síndromes de poliposis , 191-192
polirribosomas , 15
polisomas , 15
enfermedad de Pompe (GSD II) , 260
detección de portadores población , 151-152, 151 *t*
La genética de poblaciones , 83-93, 93 *segundo*
Las poblaciones Frecuencias de alelos en , 83-88, 83 *F*

grande , 87-88, 88 *t*
pequeña , 87
cribado de la población , 147-148
dilemas éticos y , 329-330
aspectos negativos de , 152
aspectos positivos de , 152
Las porfirias eritropoyética , 266
hepático , 266
tratamiento para , 205 *t*

porfiria variegata , 66, 68 *F*, 266
Porfirina metabolismo, trastornos de , 266, 267 *F*

Independiente de la posición de identificación, de genes de enfermedades humanas , 42-43, 43 *F*
gen candidato posicional , 42-43
La clonación posicional , 42-44
efectos posicionales , 121, 121 *t*
Posterior encefalocele, ecográficos imagen , 308 *F*
posterior información , 94
detección postnatal , 149-151, 149 *F*
reparación postreplication , 22, 22 *t*
Modificación post-traduccional , 15
gen del canal de potasio *KCNJ11* , 203
secuencia de Potter , 218, 219 *F*
síndrome de Prader-Willi (PWS) , 78, 78 *F*, 122, 244

la impronta genómica en , 77-78
organización molecular , 78, 78 *F*
disomía uniparental en , 77
la medicina de precisión , 202
las pruebas de predicción en la infancia , 326
Consideraciones éticas en la detección de portadores y , 147
etapa de pre-embrionario , 102, 102 *t*
El embarazo anomalías identificadas en , 311
pérdida espontánea debido a congénita anormalidades , 215
terminación de , 312
Diagnóstico genético preimplantacional (DGP) , 313

condiciones genéticas para , 313 *t*
Preimplantación genética haplotyping , 313
premutación , 241-242
El diagnóstico prenatal, en los dilemas éticos , 325-326

etapas de la vida prenatal , 102, 102 *t*
El cribado prenatal , 149-151, 149 *F*, 306-309
El teorema de Bayes y , 99-100
indicaciones de pruebas prenatales para , 309-311
no invasiva , 314-315
problemas especiales en , 311-312
técnicas utilizadas en , 303-306, 303 *t*
resultado inesperado cromosoma , 311-312
El tratamiento prenatal , 315
Presenilina-1 gen (*PSEN1)* , 106-107, 142
Presenilina-2 gen (*PSEN2)* , 142
Predominio , 5
discinesia ciliar primaria (Kartagener síndrome) , 112-113, 117 *t*
la gota idiopática primaria , 265
trastornos hereditarios primarios, de la inmunidad , 171-173

Probabilidad , 94
cálculos bayesianos , 95, 95 *t*-96 *t*, 99 *t*-100 *t*
condicional , 94
articulación , 94
posterior o relativa , 94
anterior , 94
Teoría de probabilidad , 94-95
proband , 66
Muerte celular programada , 104
hipertermia prolongada , 227
prometafase , 29
mutaciones del promotor , 18 *t*
Properdina, la deficiencia de , 171
Profase , 29, 30 *F*
profase I , 30-32
La cirugía profiláctica, por cáncer- familiar predisponente síndromes , 198 *t*
acidemia propiónica, el tratamiento de , 205 *t*
acidurias propiónico , 259-260
proposita , 66
propositus , 66
Cancer de prostata , 193
localización cromosómica de , 183 *t*
inhibidor de proteasa (PI) , 288
Proteína efectos funcionales de las mutaciones en , 20-21

modificación post-traduccional , 15
efectos estructurales de mutaciones en , 19-20

sustitución de proteína, para el tratamiento de enfermedad genética , 205, 205 *t*
Proteína tirosina fosfatasa, no receptor- tipo, 11 (*PTPN11)* gene , 221
proteómica , 46
síndrome de Proteus , 279
Proto-oncogenes , 179
miopatía miotónica proximal , 286
'Proxy', la prueba de , 326-327
Prusiner, Stanley , 7 *t*
región pseudoautosomal , 74
pseudodominancia , 70, 70 *F*
pseudogenes , 12
seudohipertrofia , 282, 283 *F*
Seudoxantoma elástico (PXE) , 295, 296 *F*

Pseuodomosaicism. *ver* Mosaicismo, nivel 1 enfoque
psicodinámico, en genética asesoramiento , 319
PTEN gene , 193
PTPN11 gene , 221 *t*
El interés del público, dilemas éticos y , 327-330

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) , 288

plaza punnett , 2, 2 *F*
metabolismo de las purinas, los trastornos de , 265-266
Purina nucleósido fosforilasa deficiencia , 266

Las purinas , 9
PWS. *ver* síndrome de Prader-Willi (PWS) PXE. *ver* Pseudoxantoma elástico trastornos del metabolismo (PXE) pirimidina , 266

pirimidinas , 9
pirosecuenciación , 57, 60 *F*

Q
QF-PCR. *ver* PCR cuantitativa fluorescente (QF-PCR)
fluorescente PCR cuantitativa (QF-PCR) , 62, 63 *F*, 304-306, 305 *F*
genética cuantitativa , 132
herencia cuantitativa , 5

R
Radiación , 21-22
dosis medias , 21, 21 *t*
dosis gonadal , 21
ionizante , 21
efectos teratogénicos de , 227
Radiografía , 306
RAG1 / RAG2 , 173
Ramakrishnan, Venkatraman , 7 *t*
la deriva genética aleatoria , 85, 85 *F*
La rapamicina, la reutilización de , 205
RAS gene , 187
vía RAS-MAPK , 222 *F*
genes de, síndromes asociados a , 221, 221 *t*

proteínas RAS , 180-181
RB1 gene , 183
Marco de lectura , dieciséis
PCR en tiempo real , 56, 58 *F*
características recesivas , 2
Los trastornos recesivos, X-ligados , 93
Las translocaciones recíprocas , 28 *F*, 35-36, 36 *F*
productos biosintéticos de tecnología de ADN recombinante a partir de , 206-207, 206 *t*

aplicaciones terapéuticas de , 206-207, 206 *t*

La recombinación , 30-31, 145
fracción de recombinación , 90
El riesgo de recurrencia , 94
calcular y comunicar , 318
empírico , 100-101, 100 *t*
estimación de , 94
aborto involuntario recurrente , 254
penetrancia reducida , 69, 69 *F*, 95-96, 95 *F*-96 *F*
paneles de referencia , 137
Registros, genética , 152, 152 *segundo*
Coeficiente de regresion , 5
Regresión a la media , 133
Reglamento, de la terapia génica , 207
Regulome , 46-47
cáncer renal , 196 *t*
trastornos renales, monogénica , 296-298, 298 *t*-299 *t*

disgenesia renal , 223 *segundo*
burbujas de replicación , 10, 11 *F*
las horquillas de replicación , 10
unidades de replicación , 10
genética reproductiva , 303-315, 316 *segundo*
La investigación genética consentimiento, informado , 327 *segundo*

células madre, dilemas éticos y , 330
Parecido, el grado de , 132 *t*, 133
trastornos respiratorios, monogénica , 286-289
elementos de respuesta , dieciséis
Las endonucleasas de restricción , 51, 51 *t*
puntos de escisión de , 51, 51 *F*
De restricción de polimorfismos de longitud de fragmento , 50-51

para la detección de mutaciones , 55, 56 *F*
JUBILADO gene , 21, 113, 119 *t*
JUBILADO proto-oncogén , 113, 119-120, 119 *t*, 121 *F*
angioma la retina , 196 *t*
Retinitis pigmentosa , 318 *F*
anormalidades en , 144 *t*
patrón de herencia de , 317-318, 318 *t*
terapia de células madre mesenquimales para , 213
retinoblastoma , 182-183, 182 *F*, 245
localización cromosómica de , 183 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
hipótesis 'de dos hits' en , 182-183, 182 *F*-183 *F*

Los retinoides, efectos teratogénicos de , 225 *t*

oncogenes retrovirales , 179
Los retrovirus , 179, 179 *F*
genética inversa , 43
La transcriptasa inversa , 12
criterios de Ámsterdam revisadas, para Lynch
síndrome , 197
Bethesda directrices revisadas, por colorrectal
cáncer , 197
grupo sanguíneo Rh, base molecular de , 175
alveolar rabdomiosarcoma ,
119 *t*
localización cromosómica de , 183 *t*
grupo sanguíneo Rhesus , 175
enfermedad hemolítica rhesus, de recién nacido , 175
La artritis reumatoide, HLA y , 170 *t*
Rizomélico condrodisplasia punctata , 269
que contiene ribonucleasa-ARN inducida
complejo de silenciamiento (RISC) , 17
Ribonucleasa L gen (*RNASEL)* , 193
Ácido ribonucleico. *ver* ARN (ácido ribonucleico) de ARN
ribosómico , 15
Los ribosomas , 9
El raquitismo, la vitamina D resistente , 73
tratamiento para , 205 *t*
cromosomas en anillo , 39-40, 40 *F*
RISC. *ver* que contiene ribonucleasa-
complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC)
empírica Riesgo , 100-101

naturaleza de , 318
valor numérico de , 318
colocar en contexto , 318
presentación , 318
El cálculo del riesgo , 94-101, 101 *segundo*, 318
con herencia autosómica dominante , 95-97

con herencia autosómica recesiva , 97-98, 97 *F*

con herencia recesiva ligada al sexo , 98-99, 98 *F*

RIT1 gene , 221 *t*
la síntesis de ADN dirigida por ARN , 17
la interferencia de ARN (RNAi) , 210, 211 *F*
camino , 17
ARN modificación , 210
oligonucleótidos antisentido , 210
mutaciones , 160
el procesamiento del ARN , 14-15
ARN (ácido ribonucleico) , 9
5 ' gorra , 15
5 ' taponado , 15
microRNAs (miRNAs) , 17
pequeños RNAs de interferencia (siRNAs) , 17,
210, 211 *F*
RNAi. *ver* la interferencia de ARN (RNAi) Roberts,
Richard , 7 *t*
síndrome de Roberts , 220 *t*
translocaciones de Robertson , 36-37, 38 *F*
en el síndrome de Down , 237
riesgos en , 37
el pie en mecedora , 309, 310 *F*
Rogers, Carl , 319
ROM 1 gene , 75
síndrome de Romano-Ward , 289
Rous, Peyton , 7 *t*
RSS. *ver* El síndrome de Russell-Silver (RSS) Rubéola ,
227, 227 *t*
Síndrome de Rubinstein-Taybi , 107, 110 *F*
El síndrome de Russell-Silver (RSS) , 80, 81 *F*,
122
la impronta genómica en , 77-78
organización molecular de , 80 *F*
receptor de rianodina (*RYR1)* gene , 202
islas Ryukyan , 87 *t*
atrofia muscular 'Ryukyan' espinal , 87 *t*

S
SALL4 gene
en las extremidades, como modelo de desarrollo , 118
en el síndrome de Okihiro , 225-226
el fracaso de la muestra , 311
Las muestras, DNA , 145
Indios de San Blas, trastornos recesivos que están
común en , 87 *t*
síndrome de Sanfilippo (MPS III) , 264
Sanger, Frederick , 5-6, 6 *F*, 7 *t*
secuenciación de Sanger , 5-6, 57, 58 *t*
ADN satélite , 13
Los satélites , 25
SCA gene , 19
asesoramiento decisión basada en el escenario , 319
trastorno esquizoide , 141, 141 *t*
Esquizofrenia , 141-142
epidemiología de las , 141
evidencia de factores genéticos , 141 *t*
estudios familiares y dobles para , 141
parientes de primer grado de personas con , 141 *t*

estimaciones de heredabilidad de , 132 *t*
genes de susceptibilidad para , 141-142
schwannomatosis , 280
SCID. *ver* severa combinada
de inmunodeficiencia (SCID)
Esclerosteosis , 87 *t*
Cribado. *ver también* Las pruebas para el
cáncer de mama , 197
portador , 151-152, 151 *t*
cribado en cascada , 152
para el cáncer colorrectal , 197
para la hiperplasia adrenal congénita , 148 *t*
para el cáncer familiar , 194-198, 195 *segundo*
familia , 144
para la enfermedad genética , 144-153, 152 *segundo*
heterocigoto , 144
recién nacido , 149-150
para el cáncer de ovario , 197-198
población , 147-148
portador de la población , 151-152, 151 *t*
valor predictivo positivo de pruebas , 148
postnatal , 149-151, 149 *F*
prenatal , 99-100, 149-151, 149 *F*,
306-309
sensibilidad y especificidad de , 148, 148 *t*
de aquellos con alto riesgo , 144
dos pasos , 152
los programas de cribado , 147 *segundo*, 148-149
criterio para , 148-149, 148 *segundo*
hallazgos secundarios, dilemas éticos y ,
327, 328 *segundo*
espermatocitos secundarios , 32
sedla do ková, Eva , 245
Segmentación , 104
La segregación 2: 2 , 36, 36 *t*, 37
F
3: 1 , 36, 36 *t*
análisis de , 88-89
Ley de , 3
en la meiosis , 34 *F*, 35, 38-39
patrones de , 36 *t*
Selección , 84-85
El síndrome de Senior-Loken , 117 *t*
síndrome de Sensenbrenner (craniоectodermal
síndrome) , 117 *t*
Sensibilidad , 148, 148 *t*
La pérdida auditiva neurosensorial, la herencia
patrón de , 317-318, 318 *t*
Shock séptico , 165
alteraciones de la secuencia , 218, 219 *F*
La secuenciación del genoma humano ,
46
de próxima generación, para los trastornos monogénicos , 47-48

métodos basados en la secuenciación , 57-58
La secuenciación por síntesis , 58
serina treonina quinasas, citoplasmática , 181
retraso mental asociado a SETD5 , 234, 235 *F*

inmunodeficiencia combinada grave
(SCID) , 173
terapia génica para , 208
tratamiento para , 205 *t*
X-linked , 205 *t*
El sexo de la cromatina , 30, 122
cromosomas sexuales , 25-26, 26 *F*
trastornos de , 239-243
La determinación del sexo , 123-127, 126 *F*
la influencia del sexo , 74
limitación del sexo , 74
Herencia ligada al sexo , 66, 71-74
herencia recesiva ligada al sexo , 98-99, 98 *F*

ambigüedad sexual , 254
Sharp, Phillip , 7 *t*
SHFM. *ver* malformación de Split-mano-pie
(SHFM)
SHOC2 gene , 221 *t*
acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta
deficiencia , 269
elementos nucleares cortos intercalados , 13
síndrome de polidactilia corto costilla , 117 *t*, 119 *F*
homeobox talla baja (*SHOX)* gene , 74, 240-241

gemelos siameses , 128
Anemia falciforme , 84-85
crisis de células falciformes , 158
Enfermedad de célula falciforme , 158-159, 158 *F*
Aspectos clínicos de , 158
heterocigotos ventaja en , 84-85, 88 *t*
mutacional de base , 159
detección neonatal de , 150 *t*, 151
detección de portadores población para , 151
El rasgo de células falciformes , 84-85, 158-159
formación de células falciformes , 158
Sigmund Freud , 319
Transducción de señales , 16, 181 *F*, 182
intracelular , 181
de transducción de señales (") de señalización genes ,
113-114
mutaciones silenciosas , 18 *t*, 19
los genes de una sola copia, único , 12
Single-genes defectos, malformaciones debido a , 220

trastornos monogénicos , 4, 42, 142. *ver también*
enfermedades monogénicas la
enfermedad de Alzheimer , 142
antecedentes familiares de , 310

polimorfismos de nucleótido único (SNPs) , 42, 50-52, 203
siRNAs. *ver* ARN interferentes pequeños (SiRNAs)
intercambio de cromátidas hermanas , 253, 253 *F*
El análisis del tamaño, de productos de PCR , 55, 55 *F*
Esqueleto, axial , 105-107
'Salta una generación' , 69
Deslizamiento de mispairing hebra , 13
síndrome de Sly (MPS VII) , 264
SMA. *ver* La atrofia muscular espinal (SMA)
SMAD2 gene , 187
SMAD4 gene , 187, 192
Pequeños RNAs de interferencia (siRNAs) , 17
Polipéptido pequeño nuclear ribonucleoprotein N (*SNRPN)* gene , 78, 78 *F*
ARN nuclear pequeño (snRNA) , 14-15
EIEE SMC1A asociada , 235
Smith, Hamilton , 7 *t*
síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) , 107
holoprosencefalia en , 222-223
síndrome de Smith Magenis , 247, 248 *F*
Smithies, Oliver , 7 *t*
SMN genes , 278, 278 *F*
SMN1 genes , 278
SMO genes , 107
Smoothened (Smo) , 107
Snell, George , 7 *t*
SNPs. *ver* Polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs)
la intervención social , 92-93
marcadores blandos , 312
modelo de solenoide de la estructura cromosómica , 11, 11 *F*
la terapia génica de células somáticas , 207
Células somáticas , 177
mutaciones en , 182-183
enfermedad genética somática, adquirida , 5
mosaicismo somático , 40, 40 *F*, 76
Las mutaciones somáticas , 17
reordenamientos somáticos , 120-121
somatogénesis , 105-107, 105 *F*
vía GLI hedgehog-Patched de Sonic , 107, 108 *F*

Erizo Sonic (*SHH)* gene , 107, 223
en las extremidades, como modelo de desarrollo , 107
SOS1 gene , 221 *t*
síndrome de Sotos , 221-222, 224 *F*
Sur, Edwin , 53
transferencia de Southern , 53, 53 *F*-54 *F*
especialista en investigación , 146, 146 *F*
inmunidad adquirida específica , 164, 166-171
trastornos de , 172-173
especificidad , 148, 148 *t*
Espermatocitos, secundaria , 32
La espermatogénesis , 32-33, 33 *F*
fase S , 30, 30 *F*
Esferocitosis hereditaria, el tratamiento de , 205 *t*

Esfingolipidosis , 264-265
Espina bífida , 223 *segundo*
riesgo familiar de , 134
La atrofia muscular espinal (SMA) , 277-278
características clínicas de , 277-278
diferentes formas de , 277 *segundo*
Tipo i , 277, 277 *segundo*
tipo II , 277, 277 *segundo*
tipo III , 277 *segundo*, 278
tipo IV , 277 *segundo*
Ataxia espinocerebelosa , 19, 274-275
genética de , 275
ataxia espinocerebelosa 1 (*ATXN1)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 2 (*ATXN2)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 3 (*ATXN3)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 6 (*CACNA1A)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 7 (*SCA7)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 8 (*ATXN8)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 12 (*PPP2R2B)* , 19 *t*
ataxia espinocerebelosa 17 (*TBP)* , 19 *t*
empalme sitio mutaciones efectos sobre el producto proteico , 18 *t*
frecuencia de , 18 *t*
Los sitios de empalme, críptica , 20
Empalme, alternativa , 17
mutaciones de empalme , 20
Split-mano-pie malformación (SHFM) , 103-104, 104 *F*
Mancha , 42-43
abortos espontáneos, cromosómica anormalidades en , 236 *t*
abortos involuntarios espontáneos , 6
debido a anomalías congénitas , 215
Las mutaciones espontáneas , 21
neutropenia congénita esporádica , 172
SRY gene , 109, 123-125, 124 *segundo*
caja HMG-tipo SRY (*SOX)* genes , 109-110
SOX1 , 109
Sox2 , 109
SOX3 , 109
SOX9 , 109, 121 *t*
SOX10 , 109
STAT3 gene , 173
Steitz, Thomas A. , 7 *t*
Investigación con células madre, dilemas éticos y , 330

Terapia con células madre , 210-213, 211 *F*
embrionario , 212
células madre embrionarias para , 212
pluripotentes inducidas , 213
y células madre del limbo , 213
mesenquimal , 213
Las células madre, dilemas éticos y , 330
metabolismo de los esteroides, trastornos de , 261-262, 261 *F*

sulfatasa esteroidea , 122-123
La muerte fetal, sin explicación , 254
STK11 gene , 192
Parada o codones de terminación , dieciséis
medicina estratificada , 202
steotococos neumonia , 3-4
Estreptomicina, efectos teratogénicos de , 225 *t*
episodios tipo ictus , 271
sustituciones , 17-18, 18 *t*
conservador , 20
ningún conservante , 20
Sulfonilureas, la reutilización de , 205
Los aminoácidos azufrados, el metabolismo de, trastornos de , 258
Sulston, John , 7 *t*
Apoyo , 319
Los grupos de apoyo, paciente , 319
Sutton, Walter , 3
Synapsis , 31-32
complejos synaptonémal , 31-32
Synpolydactyly , 108-109, 111 *F*
región syntenic , 114-115
synteny , 42-43
Sífilis , 227 *t*
El lupus eritematoso sistémico, HLA y , 170 *t*

Szostak, Jack , 7 *t*

T
T-box (*TBX)* genes , 110-112
TBX3 , 110-112
TBX5 , 110-112
receptor de antígeno de superficie de células T , 169-170
Las células T , 169, 169 *F*
Las células T helper , 169
talipes , 223 *segundo*
equinovaro Talipes , 217 *F*
síndrome de TAR, trombocitopenia-ausente radio (TAR) síndrome Tarceva (erlotinib) , 204, 204 *t*
la corrección de genes dirigidos , 210
enfermedad de Tay-Sachs , 87 *t*, 264-265
heterocigotos ventaja en , 88 *t*
detección de portadores población para , 151 *t*
TAZ gene , 81
TBX1 gene , 114-115
TCOF1 gene , 69, 69 *F*
La longitud del telómero, el cáncer y , 185-186, 186 *F*

Los telómeros , 25
ADN telomérico , 13
telofase , 29, 30 *F*
telofase I , 31 *F*, 32
telofase II , 31 *F*
Temin, Howard , 7 *t*
teratógenos , 225-228
Los codones de terminación , dieciséis
Interrupción del embarazo , 312
Terminología para estudios de la familia , 66
los símbolos utilizados en estudios de la familia , 67 *F*
Prueba de Capacidad , 325 *segundo*
Pruebas , 148. *ver también* la prueba de portador; Prueba genética; las pruebas de predicción; Prenatal bioquímica de pruebas , 146-147
mutación directa , 147
inadvertido , 326-327
presintomático , 144
por delegación' , 326-327
factor de determinante del testículo , 123
Tetraciclina, efectos teratogénicos de , 225 *t*
tetraploidia , 35
tetrasomía , 33
talasemia , 159
heterocigotos ventaja en , 87, 88 *t*
detección neonatal de , 151
detección de portadores población para , 151
tratamiento para , 205 *t*
α- talasemia , 159-160, 159 *F*
formas de , 159
mutacional de base , 159-160, 159 *F*
detección de portadores población para , 151
β- mutaciones de terminación de la cadena en la talasemia , 160
Aspectos clínicos de , 160, 161 *F*
mutaciones sin sentido en , 160
mutaciones de empalme de ARNm en , 160
mutacional de base , 160, 160 *F*
mutaciones señal de poliadenilación , 160
detección de portadores población para , 151
mutaciones en el ARN de modificación , 160
mutaciones en la transcripción , 160

δβ- talasemia , 160-161
mutacional de base , 161, 161 *F*
talasemia intermedia , 161
talasemia menor , 160
talasemia , 160
Talidomida, efectos teratogénicos de , 225-226, 225 *t*
embriopatía talidomida , 226 *F*
tanatofórica displasia , 113-114, 113 *F*, 113 *t*, 217-218, 218 *F*
metiltransferasa de tiopurina , 202
tiopurina metiltransferasa (*TPMT)* gene , 202

mielomeningocele toracolumbar , 217 *F*
proyecto de mil genomas , 137
radio trombocitopenia ausente (TAR) síndrome , 248-249, 249 *F*
carcinoma de tiroides , 119 *t*
Hormona estimulante de la tiroides , 150-151
Tirotoxicosis, HLA y , 170 *t*
El trasplante de tejido , 206
TLR. *ver* receptor Toll-like (TLR)
TNFSF5 , 172
Toll-like receptor vía (TLR) , 164-165, 165 *F*
TLR2 , 164-165
Tonegawa, Susumu , 7 *t*
Síndrome de Townes-Brock , 117 *t*
toxoplasmosis , 227, 227 *t*
TP53 gene , 183-185
en el cáncer colorrectal , 187
TP63 gene , 118
Los elementos traza, el metabolismo de, trastornos de , 266-268

Transcripción , 14-15, 14 *F*
control de , dieciséis
potenciadores , dieciséis
mutaciones en β- talasemia , 160
silenciadores , dieciséis
Factores de transcripción , 17, 103
transcriptómica , 46
ARN de transferencia (ARNt) , 4, 15
Factor de crecimiento transformante β (TGF β) gene familia , 104
respuesta biológica a , 105 *F*
en el desarrollo y la enfermedad , 105
grupos , 105
Factor de crecimiento transformante β receptor 2 gen (*TGFBR2)* , 293
principio de la transformación , 3-4
transiciones , 17-18
Traducción , 15, 15 *F*
la síntesis de ADN translesion , 22
translocación de interrupción, de cromosomas oncogenes en , 179-180
translocaciones , 35-37
pintura del cromosoma , 28 *F*
en el síndrome de Down , 37
recíproco , 35-36
robertsoniana , 36-37, 38 *F*
tipos de , 35 *F*
X-autosoma , 73, 73 *F*
Transmisión de prueba / desequilibrio , 91
la genética de trasplante , 170
Los transposones , 13
transversiones , 17-18
Trastuzumab (Herceptin) , 204 *t*
Síndrome de Treacher-Collins , 69, 69 *F*, 117 *t*
disco trilaminar , 102, 103 *F*
prueba triple , 303 *t*
del síndrome de Down , 308
codones triplete , dieciséis
expansiones de repetición de triplete , 18-19, 19 *t*
triploidia , 35, 35 *F*, 238-239
trisomía , 33-34
La trisomía 13. *ver* síndrome de Patau (trisomía 13) Trisomía 16 , 33
La trisomía 18. *ver* síndrome de Edwards (trisomía 18)
La trisomía 21. *ver* El síndrome de Down (trisomía 21)
ARNt. *ver* ARN de transferencia (ARNt)
Trofoblasto , 103, 121
Tripsina, inmunorreactiva , 151
La deficiencia de tripsinógeno, el tratamiento de , 205 *t*
Esclerosis tuberosa , 66-68, 68 *F*, 146, 146 *F*, 182, 280-281, 281 *F*
características clínicas de , 280-281, 281 *segundo*
genética de , 281
Esclerosis tuberosa examen clínico complejo de , 146
obtención de imágenes de , 146, 146 *F*
genes supresores de tumores , 182-185
en el retinoblastoma , 183
Los supresores de tumor , 182
El síndrome de Turcot , 192-193
síndrome de Turner (45, X) , 4-5, 34, 73, 122, 240-241

hallazgos en el cromosoma , 241, 241 *t*
características clínicas de , 240-241, 240 *F*
Los estudios con gemelos , 131
de la enfermedad de Alzheimer , 142
de cáncer , 178
de la enfermedad de la arteria coronaria , 140
de la esquizofrenia , 141, 141 *t*
hermanamiento , 127-129
'Dos-hit' hipótesis, en el retinoblastoma , 182-183, 182 *F*-183 *F*
cribado de dos pasos , 152
metabolismo de la tirosina, trastornos de , 255-258

T

gen de ligasa de ubiquitina *UBE3A* , 78-79, 78 *F*
Ley de Tejidos Humanos Reino Unido , 324
La ecografía , 303-304, 303 *t*
del síndrome de Down , 308-309
escaneo anomalía fetal , 309
hallazgos de anomalía cromosómica , 310 *t*

marcadores suaves en , 312
Uniformidad, la ley de , 3
disomía uniparental , 77, 77 *F*
heterodisomía uniparental , 77
donantes universales , 175
receptores universales , 175
universalidad , 325
trastornos del ciclo de la urea , 258, 259 *F*
tratamiento para , 205 *t*
glicosiltransferasa uridina difosfato 1 (*UGT1A1)* gene , 204
utrofina , 206

V

asociación VACTERL , 219
Ácido valproico síndrome de valproato fetal (FVS) , 227, 228 *F*

efectos teratogénicos de , 225 *t*
síndrome de Van der Woude , 218, 219 *F*, 220 *t*
expresividad variable , 68-69
número variable de repeticiones en tándem , 52
Variable (V) Región , 168
varicela zoster , 227 *t*
porfiria variegata , 87
Varmus, Harold , 7 *t*
El síndrome velocardiofacial , 114-115, 245, 246 *F*

Defecto septal ventricular , 223 *segundo*
schwannomas vestibulares , 280
Victoria , 71
Clasificación de Villefranche de Ehlers-Danlos síndrome , 294 *t*
agentes virales, la terapia génica y , 209
raquitismo resistente a la vitamina D , 73
anormalidades en , 144 *t*
tratamiento de , 205 *t*
VNTR. *ver* tándem de número variable
enfermedad repeticiones von Gierke (GSD I) , 260
la enfermedad de von Hippel-Lindau , 182, 191 *t*
localización cromosómica de , 183 *t*
la detección de , 196 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
V- *ONC,* do- *onc* y, la relación entre , 179

W

síndrome de Waardenburg , 42-43, 109, 112 *F*
tipo 1 , 119 *t*
Waddington, Conrad , 121-122
síndrome de WAGR , 243-244
Warfarina, efectos teratogénicos de , 225 *t*
ESTABA. *ver* síndrome de Wiskott-Aldrich
(WAS) Watson, James , 3-4, 6, 7 *t*, 9-10

Weinberg, W. , 83
enfermedad de Werdnig-Hoffmann , 87 *t*. *ver también* La atrofia muscular espinal (SMA), de tipo I
sondas de pintura Whole-cromosómicas , 28

El síndrome de Wiedemann-Steiner , 231-232, 233 *F*

Wieschaus, Eric , 7 *t*
Wilkins, Maurice , 3-4, 6, 7 *t*, 10
El síndrome de Williams , 246-247, 247 *F*
tumor de Wilms , 112, 119 *t*, 243-244
localización cromosómica de , 183 *t*
mutaciones supresores de tumores en , 187 *t*
enfermedad de Wilson , 267
tratamiento para , 205 *t*
sin alas (Wnt) gen , 104
síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) , 122, 174

tratamiento para , 205 *t*
gen Wnt. *ver sin alas (* Wnt) gen del síndrome de Wolf-Hirschhorn , 37, 113-114, 243, 243 *F*
WT1 gene , 112, 112 *t*, 119 *t*, 243-244

X

translocaciones X-Autosome , 73, 73 *F*
Cromosomas X dosificación compensación por , 123 *F*
inactivación de , 122-123, 122 *F*
mosaicismo , 123
numéricos, anormalidades , 73
inactivación sesgada de , 72

trastornos ligados a X
anormalidades bioquímicas en portadores , 144-145, 144 *t*
la prueba de portador para , 144-145, 144 *t*
manifestaciones clínicas en portadores , 144-145

Ligada al cromosoma X herencia dominante , 73-75, 73 *F*-74 *F*, 75 *segundo*

hidrocefalia ligada al cromosoma X , 277
hipofosfatemia ligada al cromosoma X , 73
inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X, pruebas de portadoras para , 174, 174 *F*
discapacidad intelectual ligada al cromosoma X (XLID) , 229
Ligada a X albinismo ocular, fondo del portador de , 145 *F*
trastornos recesivos ligados al cromosoma X de
selección artificial contra , 93
la detección de portadores para , 123
Las mujeres afectadas con , 72-73
homocigosis para , 72
Ligada a X herencia recesiva , 71-75, 71 *F*, 75 *segundo*
riesgo genético en , 71, 71 *F*-72 *F*
xantomas , 262, 262 *F*
xeroderma pigmentosa , 252-253, 253 *F*
XIST gene , 122
XLID. *ver* Ligada al cromosoma X discapacidad intelectual
distrofias musculares (XLID) XP21 , 281-284
hembras XXX , 241
XYY , 241

Y

Y-enlazado o herencia holandric , 74-75, 75 *segundo*

Yonath, Ada E. , 7 *t*

Z

Zamecnik, Paul , 4
síndrome de Zellweger , 268, 268 *F*
ZFNs. *ver* Zinc-finger nucleasas (ZFNs)
ZIC2 gene , 112, 112 *t*
ZIC3 gene , 112, 112 *t*
dedo de zinc , 112
genes de dedos de zinc , 112-113, 112 *t*
motivo dedo de zinc , 17
Zinc-finger nucleasas (ZFNs) , 210
metabolismo del zinc, trastornos de , 268
ZNF9 gene , 19, 286
Zona de actividad polarizante , 118
cigocidad , 129
zygotene , 31-32, 31 *F*

Esta página se ha dejado intencionadamente en blanco